Aus der Frauenklinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

ZUR FRAGE DER DIREKTEN WIRKUNG DES PROGESTAGENS LYNESTRENOL AUF DAS OVAR DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

1972

vorgelegt von
Jürgen Rieke
aus Rinteln an der Weser

Marburg 1971

Aus der Frauenklinik der Philipps-Universität

Marburg/Lahn

(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

ZUR FRAGE DER DIREKTEN WIRKUNG DES PROGESTAGENS LYNESTRENOL AUF DAS OVAR DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Jürgen Rieke
aus Rinteln an der Weser

Marburg 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 11.7.72

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan : Prof. Oepen
Referent : Prof. Buchholz
Correferent : Prof. Daume

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material	7
	a) Anatomie und Histologie des Ovars	7
	b) Physiologie des Ovars	13
	c) Einteilung der Versuchsgruppen und Art des Materials	19
III.	Methode	21
	a) Hypophysektomie	22
	b) Lynestrenol- und Pergonalgabe	23
	c) Tötung und Sektion der Tiere	24
	d) Fixierung, Schnittanfertigung und Färbung	24
	e) Histologie der Ovarien	26
	f) Statistische Methode	27
IV.	Ergebnisse	29
	a) Ovargewichte	29
	b) Histologische Befunde	31
V.	Diskussion	41
VI.	Zusammenfassung	47
VII.	Literaturverzeichnis	50
VIII.	Graphische Darstellungen und Abbildungen	65

I. EINLEITUNG

Das gonadotrope Hormon der Hypophyse besteht aus zwei Komponenten, von denen jede nach unseren heutigen Kenntnissen ganz bestimmte Aufgaben zu erfüllen hat. Das follikelstimulierende Hormon (FSH) ist für das Wachstum der Follikel verantwortlich, wahrscheinlich ohne eine Wirkung auf das interstitielle Gewebe zu haben. Das luteotrope Hormon (LH) oder auch interstitial cell stimulating hormone (ICSH) ist für die Stimulierung des interstitiellen Gewebes und die Ausreifung des Tertiärfollikels verantwortlich.
Über einen Rückkopplungsmechanismus wird die Aktivität dieser beiden Hypophysenhormone mit den von ihnen induzierten Ovarialhormonen - Oestrogen und Progesteron- korreliert.
An einer oder mehreren Stellen dieses Regelmechanismus greifen nun die sog. Ovulationshemmer oder besser K o n t r a z e p t i v a ein.

Wenn man davon ausgeht, daß bei der Ovulation und den mit ihr verbundenen Vorgängen im wesentlichen eine intakte Hypophyse und ein intaktes Ovar Voraussetzungen zum regelrechten Ablauf der Zyklischen Veränderungen am inneren und äußeren Genitale sind, dann ergeben sich rein theoretisch folgende Möglichkeiten: eine Hemmung ist 1. in der Hypophyse bzw. in ihr zugeordneten zentralen Formationen denkbar und zwar durch eine Hemmung der Gonadotropin-Produktion und / oder-Sekretion, durch eine Veränderung des Verhältnisses von FSH zu LH oder auch durch eine Hemmung im Bereich des Hypothalamus mit seinen die Releasing-

factors produzierenden Kerngebieten.
Es kann 2. eine Hemmung im Ovar stattfinden, wobei einmal eine Herabsetzung der Ansprechbarkeit auf die gonadotropen Hormone denkbar ist oder die Bildung der Hormone des Ovars, also des Oestrogens und des Progesterons, gestört sein kann (16,37,58,91,92).

Sowohl das Oestrogen als auch der gestagene Anteil der heute meist zur Kontrazeption verwendeten Kombinationspräparate können - hoch genug dosiert - a l l e i n ovulationshemmend wirken (22, 35,59,76).
Schon physiologischerweise hemmt das Oestrogen die Ausschüttung von FSH bei gleichzeitiger Stimulierung der LH-Exkretion. Andererseits hemmt Progesteron die hypophysäre LH-Ausschüttung.
In Kombination verabreicht kommt es bei intakter Hypophysenfunktion während einer kontrazeptiv wirkenden Oestrogen-Gestagenbehandlung zu einem additiven Effekt der beiden Komponenten, der bei geeigneter Dosierung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Ovulationshemmung bewirkt. Diese kann bei unveränderter Gesamtgonadotropinausschüttung durch eine Änderung des Verhältnisses von FSH zu LH zustande kommen (59). BUCHHOLZ, NOCKE und NOCKE (10) fanden eine Abnahme der Gonadotropinausscheidung bei Patienten unter Norethisteron- oder Lynestrenolbehandlung, die einer Abnahme der LH-Ausschüttung entsprach.
Auch TAYMOR (97) fand eine Abnahme der LH-Sekretion unter Norethisteronacetatbehandlung in Form des Verschwindens des "mid-cycle peak", der notwendige Voraussetzung für die Ovulation zu sein scheint.
GARCIA und ROCK (31) fanden einen niedrigen Gonado-

tropinspiegel bei mit Enovid oder Norethisteron behandelten Patientinnen.
Andererseits fanden BROWN, FOTHERBY und LORAINE (8) bei Patientinnen, die vom 5. bis zum 25. Zyklustag mit Norethisteron bzw. Norethisteronacetat behandelt worden waren, keine Abnahme der Gesamtgonadotropinausscheidung.
In seiner Arbeit "Mode of action of contraceptive drugs" (16) gibt DICZFALUSY einen tabellarischen Überblick über Veröffentlichungen, in denen anhand der Bestimmungen der Gesamtgonadotropine bzw. der FSH- und LH-Fraktion im Urin eine Aussage gemacht wird über die Beeinflussung der Größe dieser Ausscheidung durch kontrazeptiv wirksame Steroide.

DICZFALUSY (16) glaubt, daß die unterschiedlichen und z.T. widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Autoren ihre Ursache haben in den unterschiedlichen Methoden der FSH- bzw. LH-Bestimmung. Weiterhin nimmt er an, daß die verschiedenen Substanzen in verschiedenen Dosen angewandt verschiedene Wirkmechanismen haben könnten.
Zur Frage der direkten Wirkung der sog. Ovulationshemmer auf das Ovar:
LUNENFELD, SUCHOWSKY und BALDRATTI (56,96) haben bei der Anwendung von Äthinylöstradiol + Medroxyprogesteronacetat eine Abnahme der Reaktionsfähigkeit des Ovars auf exogene Gonadotropingaben gefunden, was auf einen peripheren Wirkungsmechanismus hinweist. Man denkt dabei an eine Störung der Steroidgenese, die über einen Eingriff im Enzymhaushalt des Ovars zustande kommt (vgl. dazu 35).
MATSUMOTO et al. (57) berichteten über eine verminderte Ansprechbarkeit der Ovarien auf Gonadotropine

bei hypophysektomierten Ratten unter dem Einfluß von 17a-Methyl-19-Nortestosteron oder 17a-Äthyl-19-Nortestosteron.
OVERBEEK, MADJEREK und de VISSER (68) haben für Lynestrenol einen direkten Effekt am Ovar bei mit Gonadotropin behandelten Ratten und Mäusen diskutiert (vgl. dazu 69). PURSHOTTAM, MASON und PINCUS (78) fanden vergleichbare Ergebnisse bei der Anwendung von Norethinodrel.
In "The mechanism in inhibition of ovulation in oral contraception II" (92) geben STARUP und ØSTERGAARD einen Überblick über die wichtigsten experimentellen und klinischen Ergebnisse der Wirkungen von gestagenwirksamen Substanzen auf exogen zugeführte Gonadotropine. Die für unsere Fragestellung wichtigsten Ergebnisse seien an dieser Stelle kurz aufgeführt.

HARPER (36) fand 1964 bei hypophysektomierten Ratten, deren Ovarien mit PMS (pregnant mare serum gonadotropin) und HCG (human chorionic gonadotropin) stimuliert wurden, eine Hemmung der Reaktionsfähigkeit des Ovars auf die Gonadotropine bei zusätzlicher Gabe von Chlormadinone.
KRÄHENBÜHL und DESAULLES (51) konnten im gleichen Jahr eine Ovulation der mit PMS und HCG stimulierten Ovarien hypophysektomierten Ratten durch Progesteron + Oestrogen nicht hemmen.
Ebenfalls keine Hemmung fanden MIYAKE und KOBAYASHI (62) 1960 bei mit PMS bzw. PMS + HCG stimulierten hypophysektomierten Ratten, wenn sie Norethisteron als gestagenwirksame Substanz einsetzten.
Dagegen erzielten OVERBEEK et al. (68) 1962 mit Lynestrenol eine Hemmung der mit HCG ausgelösten Ovulation bei hypophysektomierten Ratten, fanden aber keine Hemmung bei Anwendung von 6-Methyl-Lynestrenol.

Schließlich gaben SAUNDERS und DRILL schon 1958 an, bei hypophysektomierten Ratten, die mit einer nicht näher definierten Gonadotropincharge stimuliert wor-

den waren, eine Hemmung der Ovarreaktion bei Anwendung von Norethinodrel gefunden zu haben.

Ebenso uneinheitlich wie die experimentellen Ergebnisse sind die bei Patientinnen erhobenen Befunde. Hier sollte indirekt über die Bestimmung der Ausscheidung von Gonadotropin, Pregnanediol und Oestrogen im Urin die Frage beantwortet werden, ob die verwendeten gestagenwirksamen Substanzen zentral oder peripher wirksam sind.
Einen Effekt am Ovar fanden: ARGUELLES et al. (1) 1964 bei Anwendung von Lynestrenol, DICZFALUSY (15) 1961 bei Anwendung von Progesteron bzw. Testosteronpropionat, HECHT-LUCARI (37) 1964 bei Anwendung von Norethisteronacetat-cyclopentylenol-äther + Oestrogen, LUNENFELD (56) 1964 bei Anwendung von Medroxyprogesteronacetat + Oestrogen und schließlich STAEMMLER (93) 1960 bei Anwendung von Norethisteronacetat.
Einen zentralen Angriffspunkt dagegen fanden: 1962 BETTENDORF (4) bei Anwendung von Norethisteron-acetat ebenso 1964 BUCHHOLZ et al. (9,10), JOHANNISSON et al. (42) 1965 bei Anwendung von Norethisteron-acetat + Oestrogen, Medroxy-progesteronacetat + Oestrogen und bei Testosteron-propionat und schließlich TAYMOR und RIZKALLAH (98) bei Anwendung von Norethisteronacetat 1965

Zusätzlich zur o v u l a t i o n s h e m m e n d e n Wirkung durch die heute verwendeten Oestrogen-Gestagenkombinationen sind weitere K o n z e p t i o n s h e m m e n d e Wirkungen seit längerem bekannt. Es handelt sich dabei einmal um den sog. Endometriumfaktor, der von PINCUS, ROCK und Mitarbeitern (75) bei Norethinodrelbehandlung beobachtet wurde.

Charakteristisch ist dabei die fehlende sekretorische Umwandlung der Endometriumschleimhaut.

Ein zweiter möglicher, zusätzlicher Effekt der sog. Ovulationshemmer wurde bei der Untersuchung des Zervikalsekretes entdeckt. Es handelt sich dabei um eine Veränderung der Penetrierbarkeit des Sekretes für die Spermien (49).

Unter Berücksichtigung dieser Befunde insbesondere aber die Tatsache, daß immer wieder ovulatorische Zyklen bei mit "Ovulationshemmern" behandelten Patientinnen nachgewiesen werden konnten, ohne daß es zur Konzeption gekommen war, sollte heute nicht mehr von Ovulationshemmern sondern besser von Kontrazeptiva gesprochen werden (vgl. dazu GOLDZIEHER et al. 34).

Trotz der weitgehenden Erforschung der Physiologie von Hypophyse und Ovar und trotz der Fülle an klinisch und experimentell gewonnenen Einzelbefunden ist die Frage des Wirkungsmechanismus der heute angewandten hormonalen Kontrazeptiva noch immer nicht schlüssig beantwortet.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob bei hypophysektomierten Ratten, denen HMG (humanes Menopausegonadotropin) exogen zugeführt wurde, eine veränderte Ansprechbarkeit des Ovars auf dieses Gonadotropin - nachweisbar durch Veränderung des Gewichtes oder des histologischen Bildes - gefunden wird, die auf das gleichzeitig gegebene gestagenwirksame Lynestrenol zurückzuführen ist.

II. MATERIAL

a) Kurze Darstellung der Anatomie und Histologie des Ovars unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei der Ratte.

Für die Fragestellung dieser Arbeit besonders interessant waren die verschiedenen Stadien der Follikelentwicklung, das aus dem Graafschen Follikel hervorgehende Corpus luteum und die Theca, die als ein spezialisierter Teil des Stroma ovarii anzusehen ist.

Der Follikel

Die auch als entodermale Wanderzellen bezeichneten Urgeschlechtszellen wandern in das aus dem Coelomepithel stammende Keimepithel, wo es unter dem determinierenden Einfluß des chromosomalen Geschlechtes zur Ausbildung eines Ovars bzw. eines Testis kommt.

Aus den primären Keimsträngen werden bei der Ratte nach DAWSON und McCABE (14) sog. Einester durch Einwachsen von Stromazellen. Nach EVANS, McLEAN und SWEZY (21) dagegen sollen bei Nagern die Oogonien aus dem Keimepithel einzeln in das Stroma einwandern.
In einer ersten Wachstumsphase werden aus den Oogonien während der Fetalzeit die Primärfollikel. In einer zweiten Phase der Entwicklung entstehen nach der Geburt während der Zeit der Fortpflanzungsfähigkeit aus den Primärfollikeln die Sekundärfollikel, die von mehrschichtigem Follikelepithel umschlossen sind.
Die nächste Stufe der Entwicklung, der Tertiärfollikel, ist charakterisiert durch das Wachstum des Fol-

likelepithels, die Ausbildung eines Hohlraumes im Follikel, der mit Liquor folliculi gefüllt ist, und der Entstehung der Theca folliculi.
Der Liquor folliculi enthält stets Follikelhormon, das von BUTENANDT und DOISY 1929 aus Schwangerenharn isolierte Oestron.
Am 12. Zyklustag soll beim Menschen nach MÜHLBOCK (65) und anderen die größte Menge Follikelhormon im Liquor zu finden sein. ZANDER (107) und KAUFFMANN (43) fanden vor der Ovulation auch Progesteron im Liquor.
Fas Follikelepithel, in seiner Anordnung als Membrana granulosa bezeichnet, differenziert sich im Bereich der Eizelle zur Corona radiata. Ihre Zellen werden heute als Nähr- oder Ammenzellen angesehen. Zwischen Eizelle und den Zellen der Corona radiata ist die Zona pellucida (Oolemma) eingeschaltet, die, keine eigentliche Membran, zu großen Teilen aus Hyaluronsäure besteht.
Die radiäre Struktur der Zona pellucida entsteht nach MORICARD (63), WOTTON und VILLAGE (106) aus Plasmafortsätzen der Zellen der Corona radiata, nach DURYEE (18) aus kegelförmigen Fortsätzen der Eizelloberflächenmembran.

Der sprungreife Graafsche Follikel ist weinige Stunden vor der Ovulation daran zu erkennen, daß sich das sog. Stigma folliculi herausbildet: eine besonders dünn ausgezogene Stelle der Membrana granulosa, die die spätere Rupturstelle markiert; und weiter ist der sprungreife Follikel dadurch charakterisiert, daß Blutgefäße unmittelbar vor dem Eisprung von der Theca

in die Granulosa im Bereich des Cumulus oophorus eindringen. Der Cumulus oophorus beginnt sich aufzulösen und der Kern befindet sich im Zustand der Reifungsteilung (vgl. WATZKA 103).
Der sprungreife Follikel wölbt sich bläschenförmig über die Ovaroberfläche vor. Sein Durchmesser beträgt bei der Frau 15 bis 20 mm, bei der Ratte etwa 0,8 mm (ZANDER und HOLZMANN 108).
Von der Größe der Rupturstelle hängt es ab, wie schnell das Ei den Follikel verläßt. BLANDAU (5) konnte bei Ratten Zeiten zwischen 12 Sekunden und 12 Minuten beobachten.
Immer wieder ist die Frage des auslösenden Mechanismus der Ovulation diskutiert worden: zwei Theorien stehen sich gegenüber. Nach der einen soll eine präovulatorische Drucksteigerung im Follikel zur Ovulation führen, nach der anderen spielen Enzyme im Follikel eine entscheidende Rolle, welche bei gleichbleibendem intrafollikulärem Druck eine Auflösung der Follikelwand im Bereich des Stigmas hervorrufen (vgl. PETRY 72,73, WATZKA 103 und ZANDER und HOLZMANN 108).

Das Corpus luteum

Nach dem Follikelsprung entsteht aus dem Follikelepithel der Membrana granulosa das Corpus luteum, wobei die Vermehrung der Follikelepithelzellen mit dem Follikelsprung beendet ist.
"Nach PEDERSON beginnt bei der weißen Ratte die Organisation der Gelbkörper aus der kollabierten Follikelwand bereits 4 Stunden nach der Ovulation. Die Zellen der Theca interna hypertrophieren, vermehren sich und zeigen Anzeichen der Luteinisierung, die bei den Granulosazellen erst 6 - 8 Stunden später begin-

nen. Die innere Lange der Granulosa weist Degenerationszeichen auf und hat pyknotische Kerne. Es geht aber nur ein geringer Teil zugrunde, die Mehrzahl erlangt engen Anschluß an die rasch einwachsenden Blutgefäße" (WATZKA 103).
Die vorher scharfe Trennung von Granulosa und Theca durch ein Grenzhäutchen geht verloren. "Mit der Vascularisation ist auch die Organisation des Corpus luteum verbunden, die dann abgeschlossen ist, wenn alle Kapillaren bis zum Innensaum der Luteinzellschichte vorgedrungen sind und dieser vom Bindegewebe abgedeckt ist. Damit sind alle Granulosazellen an das Kapillarnetz angeschlossen und das Blütestadium des Corpus luteum ist erreicht ...." (103)

Die Gelbkörper der Ratte sollen nach drei Ovulationsperioden bei nicht befruchtetem Ei verschwinden. Beim Menschen beginnt die Rückbildung des Corpus luteum zwischen dem 22. und 26. Zyklustag.

Die Follikelatresie (vgl. Fig. 12)
Unter Follikelatresie wird das Zugrundegehen eines Follikels ohne Eisprung und ohne Ausbildung eines Corpus luteum verstanden. Diese Atresie tritt am häufigsten bei Sekundärfollikeln auf (Typ I der Atresie nach KNIGGE und LEATHEM 47), dann aber auch bei tertiären (Typ II der Atresie s.o.) und reifen Follikeln, wo die degenerativen Veränderungen besonders gut zu beobachten sind.
Degenerationszeichen sind Vakuolenbildung im Karyoplasma und Zytoplasma der Eizelle, Zerfallserscheinungen am Cumulus oophorus und, in der Graviditât, eine ausgesprochene Hypertrophie und Hyperplasie der Theca interna.

Für den Typ I der Atresie fanden KNIGGE und LEATHEM (47) beim Hamster eine Reihe charakteristischer Veränderungen des pre-antrum follicle: es kommt zum Verlust der Chromophilie und zur Abnahme der Zelldichte der Granulosazelle. Die Oocyte verliert die Kugelform, die Zona pellucida verdickt sich und wird ausgesprochen eosinophil.
Auffällig war, daß ein Teil der Granulosazellen mit Untergang des Zelleibes und Kernpyknose den allgemeinen Veränderungen der Degeneration unterworfen ist, während andere Granulosazellen ihren Zelleib vergrößern, das Zytoplasma vakuolig wird und die Zellkerne vesiculär aufgelockert und um das dreifache vergrößert sind. Für dieses Phänomen prägten sie den Ausdruck "lutein-like-granulosa". Die Hypertrophie und Hyperplasie der Theca wird auch von diesen Autoren beschrieben. Mit dem Begriff "Pseudotheca" charakterisieren sie die Eigentümlichkeit, daß mit fortschreitender Atresie die ehemals vergrößerte Theca völlig aufgeht im umgebenden Stroma ovarii.

Die Theca
Zur Frage der Herkunft der interstitiellen Zellen: DAWSON und McCABE (14) schließen bei der Ratte nicht aus, daß die interstitiellen Zellen, zu denen auch das thecale Gewebe zählt, direkt vom Keimepithel abstammen. Weiterhin soll ein Teil dieser Zellen bei Follikelrupturen entstehen, wobei Granulosazellen an der Rupturstelle in das Stroma ovarii gelangen.

Beim Menschen wird eine besonders enge Beziehung zwischen der Entwicklung der interstitiellen Zellen und der Follikelatresie beobachtet. So soll eine Um-

wandlung von Stromazellen in Thecazellen besonders im Kindesalter und während der Gravidität stattfinden, zu Zeiten also, wo auch die Follikelatresie ein besonders häufiges Ereignis ist (vgl. WATZKA 103).

Die Theca folliculi wird in eine innere und eine äußere Schicht unterteilt. Die Theca interna enthält wenig Kollagen, reichlich Kapillaren, zahlreiche Thecazellen und nur vereinzelt Fibrocyten.
Die Theca externa ist nicht scharf gegen die Theca interna abgegrenzt, enthält mehr Kollagen, reichlich Fibrocyten und Blutgefäße und vor allem keine Thecazellen. Eine erkennbare Abgrenzung gegen das eigentliche Stroma ovarii besteht nicht.

Nach ZONDEK und ASCHEIM (109), WESTMAN (104), DUBREUIL (17), ROCKENSCHAUB (80,81), BURKL und KELLNER (12), FETZER, HILLEBRECHT und MUSCHKE (27) und anderen ist die Bildungsstätte für das Oestrogen die Thecazelle. Dagegen glauben KINGSBURY (46), KOHN (48), WALLART (102), GILLMAN (33), STIEVE (95), LAFFARGUE, LUSCAN und LAVARNHE (52) sowie FEKETE (25), daß das Oestrogen in den Zellen des Follikelepithels gebildet wird.

Die Bildungsstätte für das Progesteron als d e m Schwangerschaftshormon ist die Granulosaluteinzelle.

b) Kurze Darstellung der Physiologie des Ovars unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei der Ratte.

Bei der ungeheueren Fülle der Arbeiten auf diesem Gebiet ist nur eine zusammenfassende Übersicht über den Stand des jetzigen Wissens möglich.

Das Ovar steht über seine Hormone O e s t r o g e n und P r o g e s t e r o n einerseits mit der Hypophyse andererseits mit dem übrigen Gesamtorganismus in enger Wechselbeziehung.
Oestrogen und Progesteron sind verantwortlich für die zyklischen Veränderungen der Genitalorgane, die die notwendigen Voraussetzungen schaffen für das Wirksamwerden der generativen Funktion des Ovars.

Das Oestrogen hat darüberhinaus noch entscheidenden Einfluß auf die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale und hat vor allem einen bedeutenden Einfluß auf den allgemeinen Proteinstoffwechsel.

Progesteron ist d a s gestagene Hormon (vgl. 67), das über eine Umwandlung der Uterusschleimhaut von der Proliferationsphase zur Sekretionsphase den Uterus vorbereitet zur Nidation eines befruchteten Eies.

Die Beziehungen zwischen Ovar und Hypophyse werden am besten mit einem Regelkreis verglichen: die Hypophyse stimuliert das Ovar, das mit der Produktion und Ausschüttung von Oestrogen und Progesteron reagiert. Erreichen diese beiden Hormone einen "Sollwert" im Blutplasma bzw. an einem Rezeptor, der im Hypothalamus lokalisiert sein könnte, dann kommt es zur Hemmung der gonadotropen Aktivität der Hypophyse.

Daß die Höhe des Sollwertes von der Zyklusphase abhängig ist, wird im Folgenden gezeigt werden.

Der Hypophyse übergeordnet ist der Hypothalamus, der wahrscheinlich Sitz der "Meßfühler" ist und mit seinen Releasing-Faktoren die Hypophyse zur Hormonausschüttung veranlaßt.

Die Oestrogene (74)

LOHSTROH und JOHNSON (54) konnten zeigen, daß LH (luteotropes Hormon) bzw. ICSH (interstitial cell stimulating hormone) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) für die Oestrogenausschüttung erforderlich sind.

Andererseits konnte gezeigt werden (41), daß noch nicht geschlechtsreifen Ratten zugeführtes Oestrogen zur Ausbildung von Corpora lutea führte, was interpretiert wurde als Folge der Ausschüttung von LH, da dieser Effekt nur bei intakter Hypophyse gesehen wurde.

Die Bildung und Ausschüttung von FSH wird dagegen durch Oestrogen gehemmt. Dieser Effekt konnte an den Hypophysen von Kastraten deutlich gemacht werden, die große Mengen von FSH enthalten und ausschütten.

Hier fehlt die Hemmung durch das Ovarialhormon Oestrogen, wie tierexperimentell beim sog. Milzovar: dabei werden Ratten kastriert und anschließend ein Ovar in die Milz implantiert. Damit ist das Ovar in den allgemeinen Blutstrom wieder eingeschaltet und wird weiterhin durch die gonadotropen Hormone stimuliert, wohingegen die Hemmung der FSH-Produktion und -Ausschüttung entfällt, da das vom Ovar produzierte Oestrogen über die Vena portae in die Leber gelangt

und dort inaktiviert wird (35).
Am Uterus zeigt Oestrogen bei praktisch allen Species einen stereotypen Effekt: über eine Hyperämie und anschließende Wassereinlagerung kommt es zur charakteristischen Hypertrophie von Endometrium und Myometrium (13,105). Der Uterus kastrierter Primaten reagiert mit einer Proliferation auf Oestrogengaben.
Schließlich sei noch ein immer wieder bestätigter Befund bei Oestrogenapplikation erwähnt: es kommt zur ausgeprägten Hypertrophie der Nebennierenrinde (99). Dieser Effekt fehlt bei hypophysektomierten Tieren. Man folgerte daraus, daß Oestrogen eine Steigerung der ACTH-Produktion bewirkt (86).
Bei der Ratte zeichnet sich die Oestrogenwirkung besonders durch die Aufrechterhaltung funktionstüchtiger Corpora lutea und die Erhaltung eines vaginalen Dioestrus aus (6,90).

Das Progesteron
"The best indirect evidence for ovulation is the formation of a corpus luteum with the consequent increase in progesterone production and in the excretion of its primary metabolite pregnanediol" (76).
Progesteron entfaltet seine Hauptwirksamkeit am Uterus. Kastrierte Primaten reagieren auf Progesterongaben mit einer Sekretionsphase der Uterusschleimhaut. Es kommt zur Glykogenablagerung im Uterus (38,63), die ein sicheres Charakteristikum der Sekretionsphase darstellt (2,88).
Die uterinen Kontraktionen mit Oestrogen behandelter Kastraten, die mit Oxytocin, Histamin und Adrenalin ausgelöst werden können, können durch Progesteron verhindert werden (100).

Mit Progesteron kann der erwartete Geburtstermin herausgeschoben werden (77).
An Ratten konnten folgende Beobachtungen gemacht werden: wurde Progesteron in der präovulatorischen Phase gegeben, kam es zu einer vorzeitigen Ovulation (23). Der LH-Spiegel im Plasma war erhöht (66). FORBES (29) konnte zeigen, daß das in der präovulatorischen Phase entstehende Progesteron die LH-Ausschüttung fördert.

Im Vergleich zum Oestrogen ist die Rückwirkung des Progesterons auf die Hypophyse schwächer (vgl. BUCHHOLZ 11). REES (79) fand, daß eine Progesteronbehandlung bei Ratten die FSH-Aktivität erhöhte, die LH-Aktivität dagegen abnahm oder keine Änderung zeigte.
Von ROTHCHILD (82,83) wurden diese Befunde nicht bestätigt.
Andererseits sprechen die Befunde von HOFFMANN und SCHWARTZ (40), die bei Ratten eine Ovulationshemmung mit Progesteron erreichten und dabei ein Follikelwachstum beobachten konnten, für eine Steigerung der FSH-Aktivität.
ASTWOOD und FEVOLD (3) konnten schon 1939 zeigen, daß FSH-Gaben bei immaturen Ratten zu einem Wachstum der Ovarien führten und eine gewisse Luteinisierung eintrat. Wurde gleichzeitig Progesteron gegeben, blieb die Luteinisierung aus. Gab man aber gleichzeitig FSH, Progesteron und LH, dann trat wieder eine Luteinisierung ein.
"Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, daß die Luteinisierung durch Freisetzung von endogenem LH bewirkt wird, und daß Progesteron entweder die Freisetzung von LH unterdrückt oder die Produktion von LH verhindert" (BUCHHOLZ 11).

Bei Ratten konnte dieser Progesteroneffekt auch für das Gestagen Lynestrenol gezeigt werden. Lynestrenolbehandlung führte zur Abnahme des LH-Gehaltes in Rattenhypophysen (UHLARIK 101).

Die gonadotropen Hypophysenhormone (11,22,43,53)
Die Entfernung der Hypophyse führt zur Atrophie von Nebennierenrinde, Schilddrüse und Ovarien.
Die Funktion dieser drei Hormone produzierenden Organe hängt je ab von der Anwesenheit des adrenocorticotropen Hormons (ACTH), des thyreoideastimulierenden Hormons (TSH) und der fonadotropen Hormone.

Man unterscheidet drei Prinzipien bei den auf das Ovar wirkenden Hormonen der Hypophyse: 1. das follikelstimulierende Hormon FSH, 2. das luteinisierende oder interstitial cell stimulating hormone LH bzw. ICSH und 3. das luteotrope Hormon LTH.

Das follikelstimulierende Hormon FSH (vgl. 24,30,84) ist verantwortlich für die Entwicklung der Sekundärfollikel zu Tertiärfollikeln. Nach HISAW und AST-WOOD (39) entwickeln sich die Primärfollikel unabhängig von einer gonadotropen Hypophysenaktivität zu Sekundärfollikeln.
Unter der Regie des FSH wird die größte Menge Oestrogen produziert (71).
Das Luteinisierungshormon LH sorgt mit FSH zusammen für die Ausbildung des sprungreifen Graafschen Follikels, hat entscheidenden Anteil an der Luteinisierung des Interstitiums (vgl. EVANS und SIMPSON 22) und ist über die Stimulierung der Progesteronproduktion wesentlich beteiligt am Vorgang des Eisprunges.
Schließlich sorgt das bei verschiedenen Säugetieren nachgewiesene luteotrope Hormon LTH für die Produktion des Progesterons in der Lutealphase bzw. in der

Gravidität (89).
Von vielen Autoren wird die Anwesenheit von LTH beim Menschen angezweifelt (7,26,45,50).

Bis vor kurzem war es nicht möglich, reines FSH und LH herzustellen bzw. zu gewinnen (vgl. BUCHHOLZ 11). Von PETRUSZ et al. (71) liegen jetzt Untersuchungen vor, wobei mit nahezu reinem FSH bei hypopphysektomierten, immaturen weiblichen Ratten eine Stimulierung der Oestrogenproduktion erreicht werden konnte, ohne daß es dabei zu einer gleichzeitigen Beseitigung der LH-abhängigen sog. deficiency cells gekommen wäre.

c) Einteilung der Versuchsgruppen und
Art des Materials

Es sollte untersucht werden, ob Lynestrenol bei hypophysektomierten Ratten eine Veränderung der Ansprechbarkeit der Ovarien auf exogene Gonadotropine bewirkt und ob histologische Veränderungen nachweisbar sind, die bei Kontrolltieren nicht beobachtet werden können.

Tabelle 1 Versuchsgruppen, Pergonal- und Lynestrenol-Dosen

		Dosis Pergonal pro 6 Tage subcutan	Dosis Lynestrenol pro die per os	Anzahl Tiere
Gruppe I	PcL2	4,5 IE	2,0 mg	8
	Pc	4,5 IE	--	6
	PdL2	13,5 IE	2,0 mg	9
	Pd	13,5 IE	--	6
	PeL2	40,5 IE	2,0 mg	8
	Pe	40,5 IE	--	4
Gruppe II	PdL0,5	13,5 IE	0,5 mg	7
	PdL1	13,5 IE	1,0 mg	7
	PdL2	13,5 IE	2,0 mg	8
	PdL4	13,5 IE	4,0 mg	9
	Pd	13,5 IE	--	9

Das Gonadotropinpräparat Pergonal wurde in logarithmischen Dosen bis zur Gesamtdosis von 40,5 IE (Internationale Einheit) gegeben. Die Buchstaben a,b,c,d und

e sind Abkürzungen der verschiedenen Dosisgruppen für das Pergonal, wobei die niedrigsten Dosen a und b in Vorversuchen als völlig unwirksam ermittelt wurden und hier nicht mehr aufgeführt werden.
In allen Gruppen kam es zu Verlusten von Tieren, so daß die Anzahl der Tiere für die einzelnen Gruppen nicht einheitlich ist.
Für die Kontrollgruppen Pc, Pd und Pe der Gruppe I waren von vornherein nur 6 Tiere vorgesehen.

Grundsätzlich wurden alle Tiere einer Gruppe am gleichen Tage operiert und bei Standardbedingungen gehalten.

Als Material für die histologischen Untersuchungen dienten uns die durch Section gewonnenen Ovarien der von uns hypophysektomierten und mit den verschiedenen Dosen Pergonal und Lynestrenol behandelten Ratten.
Bei den Tieren handelt es sich um 50 bis 70 g schwere juvenile Wistar-Ratten.
Die Ovarien wurden von Mesovar und Fett freipräpariert und im frischen Zustand mit einer Präzisionswaage gewogen. Anschließend wurden die Ovarien in Formalin fixiert und mit der im Abschnitt "Methode" beschriebenen Technik aufgearbeitet.

III. METHODE

Bei der Frage nach möglichen Veränderungen am Ovar unter Lynestrenolbehandlung wird implizit nach dem eigentlichen Angriffspunkt der sog. Ovulationshemmer, d.h. hier das Lynestrenols, gesucht.
OVERBEEK et al. (68,69) konnten für Lynestrenol einen peripheren Angriffspunkt, d.h. eine direkte Wirkung am Ovar, wahrscheinlich machen.
Eine zentrale Komponente der Ovulationshemmung, z.B. über eine Hemmung der LH-Sekretion, ist bei einer Versuchsanordnung mit hypophysektomierten Tieren ausgeschaltet. Es bleibt damit in unserem Falle nur der mögliche periphere Angriffspunkt des Lynestrenols.

Würde es zu einer Hemmung der exogenen Gonadotropine kommen, könnte sich dieser Effekt in einer verminderten Stimulierung der Ovarien nachweisen lassen. Gewichtsunterschiede und / oder histologische Veränderungen sollten dafür Parame-ter sein.

Alle Tiere wurden hypophysektomiert und allen Tieren wurde Pergonal subcutan injiziert.
"Am sichersten wirkt als Follikelstimulierungshormon das aus dem Urin von Frauen nach der Menopause gewonnene Gonadotropin (humanes Menopausegonadotropin = HMG)." (44)
Wir verwendeten das Präparat P e r g o n a l , das in 1 ml Lösungsmittel 75 IE FSH und 75 IE LH enthält.

In Vorversuchen und den Versuchen der Gruppe I ermittelten wir eine für unsere Fragestellung wirksame Dosis von 13,5 IE Pergonal, die dann in der Gruppe II

ausschließlich verwendet wurde.
Zusätzlich sollte die Abhängigkeit des Ovargewichtes von der Höhe der Dosis eines exogenen, das Ovar stimulierenden Gonadotropins bei hypophysektomierten Ratten geprüft werden.

L y n e s t r e n o l ist der Trivialname für 17-alpha-Äthinyl-delta-Östren-17-beta-ol. Es ist ein mit Mestranol zusammen häufig verwendetes, in geeigneten Dosen kontrazeptiv wirkendes Gestagen.
In der Gruppe I wurde Lynestrenol in der Dosis von 2,o mg gegeben.
In der Gruppe II wurden steigende Dosen von o,5 mg bis 4,o mg angewendet, um einen möglichen gewichts- und gewebsverändernden Effekt des Lynestrenols am mit Pergonal stimulierten Ovar in Abhängigkeit von der applizierten Dosis zu zeigen.

a) Zur Technik der Hypophysektomie

Die Tiere wurden mit verdünntem Evipan-Natrium narkotisiert, dessen Dosis empirisch ermittelt und intraperitoneal injiziert wurde.
In Rückenlage wurden die Tiere auf einem dafür konstruierten Operationstisch fixiert.
Wir wählten den paratrachealen Zugang zur Hypophyse. Dabei wird nach Durchtrennung der Haut die Glandula submandibularis in der Medianlinie gespalten. Dann wird unter Schonung der großen Halsgefäße die Trachea nach lateral verlagert und die Synchondrosis von Basisphenoid und Basioccipitale dargestellt.
Im Kreuzungspunkt der Schädelnähte wird dann mit einem

elektrischen Bohrer der Knochen durchbohrt und mit einem Sauger die Hypophyse herausgesaugt und in Wasser schwimmend auf Vollständigkeit hin geprüft.
Die Operationswunde wurde dann nach Applikation von trockenem Leukomycin in die vordere, subfasciale Halsregion durch einfache Fascien-Haut-Naht verschlossen.
Wundinfektionen wurden bei dieser Technik nur in ganz wenigen Fällen gesehen.

b) Perorale Gabe von Lynestrenol und
Injektion von Pergonal

Am 3. postoperativen Tag begann die perorale Applikation von Lynestrenol und die Stimulierung der Ovarien durch subcutane Injektion des Pergonal.
Mit einem feinen Plastikkatheter wurde der Magen sondiert und die jeweilige Dosis Lynestrenol suspendiert in 1 ml Wasser direkt in den Magen gespritzt.
Die Suspensionen aus Lynestrenol und Lösungsmittel wurden so angesetzt, daß jeweils 1 ml Wasser die zu verabreichende Tagesdosis enthielt, da größere Volumina bei Tieren dieses Gewichtes vom Magen nicht gefaßt werden können und kleinere Mengen des Lösungsmittels nicht ausgereicht hätten, um die größten Konzentrationen von Lynestrenol in Suspension zu halten.

Um alle Tiere den gleichen Versuchsbedingungen auszusetzen, wurden die Kontrolltiere, die kein Lynestrenol erhielten, mit 1 ml Wasser auf die gleiche Weise gefüttert.
Nach der Magensondierung und Lynestrenolapplikation wurde den Tieren Pergonal in der jeweiligen Dosis

unter die Nackenhaut gespritzt.

c) Tötung und Section der Tiere

Am 10. postoperativen Tag, nachdem 6 Tage lang Lynestrenol und Pergonal gegeben worden waren, wurden die Tiere mit Evipan-Natrium narkotisiert und durch Entbluten getötet.
Zur Kontrolle der Vollständigkeit der Hypophysektomie wurde der Hirnschädel eröffnet und die Sella turcica auf Hypophysenreste hin inspiziert.
In zwei Fällen fand sich eine Restphypophyse. Da schon ein kleiner Rest des Hypophysenvorderlappens genügt, um zumindest eine basale Produktion von glandotropen Hormonen aufrecht zu erhalten, mußten diese Tiere aus den Gruppen herausgenommen werden.
Nach Eröffnung der Bauchhöhle wurden die Ovarien herausgenommen, wobei das zur Fixierung in situ dienende Bindegewebe, Fett, Mesovar und Tuben abpräpariert wurden.

d) Fixierung, Schnittanfertigung und Färbung (60)

Die Ovarien wurden in 4% Formalin fixiert und in 80 und 100% Alkohol durch Wasserentzug gehärtet.
Anschließend wurden sie für 20 Min. in Aceton überführt zur Entfernung des Alkohols.
Anschließend wurden die Ovarien über Nacht in flüssigem Paraffin im Wärmeschrank inkubiert und am folgenden Tag in reinem Paraffin eingebettet.

Das Schneiden mit dem Mikrotom und das Aufziehen der 4 Mikrometer dicken Schnitte auf Objektträger erfolgte in üblicher Weise.
Die Färbung mit Hämatoxilin und Eosin umfaßte folgende Schritte:

1. Entparaffinieren in Xylol für 5 Min.,
2. nacheinander Durchbringen durch 70, 96 und 100% Alkohol,
3. Inkubation in Jod-Alkohol für 5 Min. zur Differenzierung,
4. Inkubation in Natrium-Thiosulfat zum Auswaschen des überschüssigen Jod-Alkohol,
5. Spülen mit Aqua dest.,
6. Kernfärbung mit Hämalaun für 6 bis 8 Min.,
7. Spülen im Wasserbad während 15 Min.,
8. Plasmafärbung mit Eosin für 1 Min. und Spülen mit 70% Alkohol,
9. Überführen in 70, 96 und 100% Alkohol,
10. Entfetten mit Carbolxylol,
11. Überführen in Xylol für 1 bis 3 Min. und
12. Eindecken in Eukitt.

Sog. PAS-Färbung:
Zum Nachweis von Polysacchariden in den Schnitten wurden von jedem Ovar in einer zweiten Serie mehrere Schnitte der sog. perjod-acid-Schiff-reaction unterworfen.

Die in üblicher Weise hergestellten Präparate wurden dabei zur Oxydation der Polysaccharide zu Polyaldehyden 5 Min. mit Perjodatlösung behandelt. Anschliessend wurde mit Aqua dest. gründlich gespült.
Daran wurde die Aldehydreaktion mit dem Schiffschen

Reagenz für 15 Min. angeschlossen.
Es folgten Spülen mit Sulfitwasser und Wässern.
Mit Hämalaun wurde schließlich gegengefärbt und in üblicher Weise differenziert (s.o.).
Da die Grauwert-Skala der PAS-Präparate im Schwarzweißfilm größer ist als die der Hämatoxilin-Eosingefärbten, wurden erstere ausschließlich zur Fotodokumentation genommen.

e) Histologie der Ovarien und
Kriterien zur Beurteilung und zum Vergleich

Es wurden besonders beachtet und beim Mikroskopieren miteinander verglichen:

1. die verschiedenen Stadien der Follikelentwicklung,
2. die Anzahl der reifen Follikel,
3. die Ausprägung der Luteinisierung der Granulosazellen,
4. die Anzahl der Zellagen der Membrana granulosa,
5. die Anzahl der Corpora lutea,
6. die Entfaltung des interstitiellen Gewebes und
7. das Vorhandensein von sog. deficiency cells.

Zur Objektivierung der mikroskopischen Befunde wurden Tabellen angelegt, in denen die Ergebnisse semiquantitativ festgehalten wurden. Außerdem wurden die meisten Präparate mit Hilfe eines Leitzschen Fotomikroskopes fotographiert.

Zur möglichst vollständigen Eliminierung subjektiver Faktoren bei der Beurteilung der Präparate wurden von uns die histologischen Schnitte immer wieder erneut durchgemustert. Dabei wurden die Einzelbefunde unabhängig voneinander erhoben und in Blindversuchen die Ergebnisse einer erneuten Korrektur unterworfen.

f) Bestimmung des mittleren Ovargewichtes, der Standardabweichung des Mittelwertes und Berechnung der Signifikanz der Differenz der Mittelwerte (32)

Das mittlere Ovargewicht - bezogen auf beide Ovarien - wurde durch Addition der Ovargewichte der Tiere einer Gruppe und anschließende Division durch die Anzahl der Tiere errechnet.
Die Standardabweichung des Mittelwertes wurde nach der Formel

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$ errechnet.

Dabei ist n die Anzahl der Ovargewichte.

Um beurteilen zu können, inwieweit der Unterschied der errechneten Differenz zweier Mittelwerte M und M' signifikant, d.h. nicht vom Zufall bestimmt ist, wurde die Abweichung t bestimmt. Sie errechnet sich nach der Formel:

$$t = \frac{D}{\sigma D}$$

Da der p-Wert (p = Probabilitas = Wahrscheinlichkeit) von der Anzahl der Messungen, die dem Mittelwert M bzw. M' zugrunde liegen, abhängt, wurde nach der Gleichung

$$m = n + n' - 2$$

der Freiheitsgrad m ermittelt, wobei n bzw. n' die Anzahl der Ovargewichte einer Gruppe ist.
In der t-Tabelle wurde dann entsprechend dem errechneten t-Wert und dem Freiheitsgrad m die Wahrscheinlichkeit p abgelesen.
Definitionsgemäß galt ein p-Wert kleiner als 0,05 als signifikanter Unterschied zweier vergl-ichener Mittelwerte; d.h. daß die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Unterschiedes nur 5% beträgt.

IV. ERGEBNISSE

Die Gewichte der Ovarien und das mikroskopische Bild dienten uns als Kriterien zum Vergleich der verschiedenen Versuchsgruppen.
Gezeigt werden sollte, inwieweit eine exogene Gonadotropinstimulation bei hypophysektomierten, weiblichen Ratten beeinflußt werden kann durch das synthetische Gestagen Lynestrenol.

a) Ovargewicht

Die Ovargewichte der Versuchsgruppen wurden bei unterschiedlicher Dosierung von Pergonal und Lynestrenol miteinander verglichen.
In Tabelle 2 sind die Einzelgewichte der Ovarien zusammengestellt.
In Figur 1 und 2 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.
Die Abhängigkeit der Ovargewichte in Gruppe I (Fig.1) von der Größe der HMG-Stimulierung ist deutlich zu erkennen.
Die Berechnung der Gewichtsunterschiede der mittleren Ovargewichte zwischen den einzelen Dosisgruppen ergab im t-Test eine Signifikanz bei einem p-Wert der t-Tabelle von kleiner als 0.05. D.h. definitionsgemäß, daß die Wahrscheinlichkeit, daß der errechnete Unterschied nur auf Zufall beruht, kleiner als 5% ist.

Eine Beeinflussung der Ovargewichte in dieser Gruppe durch die gleichzeitige Gabe von Lynestrenol in der Dosis von 2,0 mg pro die ließ sich nicht zeigen.

Die Tiere der Gruppe II wurden alle mit der gleichen Dosis Pergonal stimuliert. Hier ging es u.a. um die Frage, ob das gleichzeitig, aber in verschiedenen Dosen gegebene Lynestrenol einen Einfluß auf das mittlere Ovargewicht hat.

Die mittleren Ovargewichte der einzelnen Versuchsgruppen sind in Fig. 2 graphisch dargestellt.
Der rechnerische Vergleich der Mittelwerte der Ovargewichte im t-Test ergab keine Signifikanz, da der p-Wert jeweils 0,05 betrug. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, daß dieses Ergebnis auf Zufall beruht, grösser als 5%.

Damit dürften die rechnerisch aufgetretenen, aber nicht signifikanten Gewichtsunterschiede im biologischen Streubereich liegen.

In Gruppe I wurden die Ovargewichte aus den Vorversuchen in die graphische Darstellung (Fig.1) mit aufgenommen bzw. bei der Berechnung der Signifikanz mit berücksichtigt, um die Standardabweichung möglichst gering zu halten.
Daraus ergibt sich eine Diskrepanz zwischen der Anzahl der Tiere in Fig. 1 und der Anzahl der Tiere in Tabelle 3.

b) Histologische Befunde

In den Tabellen 3 und 4 sind die wichtigsten histologischen Befunde in semiquantitativer Form wiedergegeben. Dabei galt bei der Beurteilung unser besonderes Interesse einmal dem Follikel und seinen verschiedenen Zustandsformen und zum anderen dem interstitiellen Gewebe.
Die histologischen Präparate von gleichaltrigen Normaltieren wurden bei der Beurteilung immer wieder zur Kontrolle herangezogen.
Das für Normaltiere typische Ovar soll hier noch einmal kurz charakterisiert werden.
Das mikroskopische Präparat zeigt in der Übersicht ein oder mehrere sprungreife Follikel, die durch Größe, Ausbildung eines Follikelhohlraumes und oft im Anschnitt getroffenen Cumulus oophorus gekennzeichnet sind. Daneben findet man mehrere Sekundärfollikel und Übergänge von diesen zum Tertiärfollikel mit unterschiedlich großem Antrum folliculi.
Schließlich findet man - im Stroma ovarii unregelmässig verteilt - besonders rindennah Primärfollikel, die aus der Eizelle und einer einschichtigen Zellage ohne Theca bestehen.
Fast immer findet man auch Follikel, die im Untergehen begriffen sind, d.h. man findet Typ I und II der Atresie. Als Typ I wird die Atresie bezeichnet, die sich an einem Follikel ohne Antrum abspielt, als Typ II die, die sich an Follikel mit Antrum abspielt (47).
Bei einem unserer Normaltiere fanden wir Corpora lutea. Ihr Vorhandensein hängt natürlich u.a. auch vom

Alter der Tiere ab.
Das Stroma schließlich ist entfaltet, d.h. es ist in seiner Struktur aufgelockert, enthält zahlreiche Gefäße verschiedenen Kalibers und zeigt nicht die für die Ovarien hypophysektomierter, nicht mit Gonadotropinen substituierter Tiere so typischen Zellanhäufungen der sog. deficiency cells (SELYE 85).

Deutlich davon unterschieden ist das histologische Bild der Ovarien hypophysektomierter Tiere, die nicht mit Pergonal stimuliert wurden (Fig. 3).
Es finden sich weder Graafsche Follikel noch die normalerweise reichlich vorhandenen Tertiärfollikel.
Das Stroma ist dicht und imponiert in der HE-Färbung und in der PAS-Färbung durch die größere Dichte der Kerne wesentlich dunkler.
Man findet reichlich die sog. deficiency cells oder black cells (vgl. dazu EVANS und SIMPSON 22), die als Ausdruck eines LH-Mangels - hier durch die Hypophysektomie - angesehen werden.
Diese Zellen sind insgesamt geschrumpft und der Kern zeigt eine charakteristische Verklumpung des Chromatins. Der Zusammenhang zwischen Hypophysektomie und Auftreten dieser Zellen ist schon 1933 von SELYE et al. erkannt worden (85).
Corpora lutea wurden bei keinem dieser Tiere gefunden. Insgesamt herrscht das Bild einer nahezu vollständigen A t r o p h i e vor.

Gruppe I Pc und PcL2

Von den histologischen Präparaten der hypophysektomierten, nicht substituierten Tiere kaum zu unter-

scheiden sind die Präparate der Tiere der Gruppe Pc und PcL2.
In 100% der Fälle finden wir das Bild einer fast völligen Atrophie vorliegen. Da weder eine Entwicklung von Sekundär- zu Tertiärfollikeln stattgefunden hat, die, wie oben dargelegt, von FSH abhängig ist, noch eine normale Entfalung des Interstitiums zu erkennen ist, sehen wir diese Befunde als Ausdruck einer unzureichenden Stimulierung der Ovarien an.
Deficiency cells wurden nicht in dem Ausmaße gesehen wie bei Hypophysektomie ohne jegliche Gonadotropinstimulierung.
Ein histologischer Unterschied zwischen Gruppe Pc und PcL2 kann bei dieser geringen Stimulation nicht gesehen werden.

Gruppe I Pd und PdL2

Bei der Dosierung von 13,5 IE Pergonal liegt ein völlig anderes histologisches Bild vor als bei den oben beschriebenen Ovarien.
Schon makroskopisch fiel bei diesen Ovarien die in allen Fällen durch glasig-helle Bläschen regelmäßig hökkrige Oberfläche auf. Das zu diesen Ovarien gehörende Mesovar zeigte beiderseits regelmäßig eine vermehrte Gefäßinjektion.
Histologisch finden sich zahlreiche sprungreife Graafsche Follikel, die das Bild völlig beherrschen.
Damit läßt sich zeigen, daß bei dieser HMG-Dosierung in 100% der Fälle sog. p o l y c y s t i s c h e Ovarien zu produzieren sind (Fig. 4).
Zusätzliche Lynestrenolgabe beeinflußte dieses Ergebnis in keinem Falle.

Die Bläschenfollikel haben unregelmäßige Formen, sind teilweise rund oder oval, teilweise auch polygonal oder dreieckig. Oft hatten wir den Eindruck, daß durch den im Laufe der Entwicklung ständig zunehmenden Wachstumsdruck eine gegenseitige Formbeeinflussung stattgefunden hatte.
Das Bindegewebe zwischen den größten, dicht beieinanderliegenden Follikeln ist zu feinen, nur wenige Zellagen darstellenden "Septen" ausgezogen. Hier finden wir vorwiegend spindelförmige Zellen, nur vereinzelt Zellen, die der Theca zuzuordnen sind. Durch die Armut an Protoplasma und dadurch größere Kerndichte erscheinen diese Septen besonders auch im Mikrophotogramm dunkler als das übrige Stroma ovarii.
Die Höhe der Membrana granulosa ist nicht konstant, teils beträgt sie nur drei bis vier Zellagen, teils aber auch zehn und mehr. Im Zusammenhang mit diesem Befund finden wir bei großen Bläschenfollikeln eine z.T. bizarre F a l t u n g d e r G r a n u l o s a (Fig. 5), die dadurch charakterisiert ist, daß jeweils in der Mitte einer Falte ein spaltförmiger Hohlraum Beziehung aufnimmt zu einem zwischen Membrana granulosa und Theca interna in mehr oder weniger deutlichem Ausmaße existierenden Spaltraum. Es ist deutlich zu erkennen, daß diese Faltenbildung kein Artefakt ist.
In diese Spalträume ist eine meist sich eosinophil anfärbende Flüssigkeit eingelagert.
Diese durch Faltung starke Vergrößerung der Oberfläche der Granulosazellschicht zum Follikelinneren hin fanden wir bei keinem unserer Normaltiere.
Aus Tabelle 3 geht hervor, daß diese Faltenbildung in ausgeprägtem Maße (++) je zweimal in Gruppe Pd und PdL2 gefunden wurden.

Von G r a n u l o s a p r o l i f e r a t i o n sprechen wir bei der Befunderhebung immer dann, wenn eine deutliche Vermehrung der Granulosazellschichten vorliegt, die eindeutig nicht auf einen schräg geschnittenen Cumulus oophorus zu beziehen ist und die in Ausdehnung und Zahl der Schichten die sonst üblichen Befunde weit übertrifft.
Häufig befindet sich die Eizelle in der Mitte dieser Follikel (Fig. 6) und trotz oft erheblicher Größe ist es nicht zur Ausbildung eines Antrum folliculi gekommen. Wie bei der oben beschriebenen Faltenbildung ist es auch hier zur echten Zellvermehrung gekommen. In einem Falle handelt es sich um große Tertiärfollikel im anderen Falle um riesige Sekundärfollikel, d.h. Follikel ohne Antrum.
Dieses Phänomen, das wir in Gruppe I Pd und PdL2 deutlich (++) je einmal finden, begegnet uns auch in den anderen Gruppen, niemals jedoch bei Normaltieren oder hypophysektomierten, nicht substituierten Tieren.
In Gruppe I Pd finden wir zweimal eine sog. G r a n u l o s a - S t i m u l i e r u n g , die als Luteinisierung einiger weniger oder auch zahlloser Granulosazellen imponiert (Figg. 7 u. 8). Ihre nahe Verwandtschaft oder möglicherweise Identität zu Zellen vom Typ der Corpus-luteum-Zelle zeigt Figur 7 deutlich.
In Figur 8 erkennt man bei einer schwächeren Vergrösserung das Nebeneinandervorkommen von normalen Zellen der Granulosa, von Übergangsformen und schließlich von vollständig luteinisierten Zellen.
Eine enge Beziehung zur Eizelle kann anhand unserer histologischen Präparate (vgl. besonders Fig. 7) nur vermutet werden.

Auffällig ist, daß in Gruppe I PdL2 jegliche Stimulierung der Granulosa fehlt. Damit besteht ein deutlicher Unterschied zur Gruppe I Pd, die kein Lynestrenol erhalten hat.
Corpora lutea fanden wir bei keinem Tier der Gruppe I Pd und PdL2.
Deficiency cells sind nur vereinzelt vorhanden, die bei vollständigem LH-Mangel typischen dreieckigen und strangförmigen Zellformationen in keinem Falle.
Das Interstitium gleicht, abgesehen von den sog. Septen, dem der Normaltiere, wie es oben beschrieben worden ist.
Eine Stimulierung der Theca findet sich häufig sowohl bei Pd als auch bei PdL2 und zwar im Bereich von Sekundär- und Tertiärfollikeln. Diese Betonung der Theca ist nicht immer sicher auf den Vorgang der Atresie dieses Follikels zu beziehen, wie es z.B. von ERB und LUDWIG (20), KNIGGE und LEATHEM (47) und LUDWIG (55) beschrieben worden ist.

Gruppe I Pe und PeL2

In diesen beiden Gruppen ist der charakteristische Befund das in allen Fällen zahlreich (+++) vorkommende C o r p u s l u t e u m (Fig. 9).
In der Mitte des Corpus luteum ist im typischen Fall ein sog. Fibrinkern (Figg. 9 u. 10), in dem sich ein lockeres, aus jungen Bindegewebszellen bestehendes Maschenwerk ausbreitet und auf den von der Peripherie des Gelbkörpers her zahlreiche Kapillaren und Arteriolen zulaufen (20,103). Die früheren Granulosazellen sind jetzt etwa in Balkenform angeordnet und laufen strahlenförmig auf den Fibrinkern im Zentrum zu.

Die Zellen der früheren Membrana granulosa sind mehrfach vergrößert. Der Kern ist wolkig aufgelockert mit scharfer Betonung der Kernmembran und deutlichem, meist nicht zentral gelegenem Nucleolus.
Das Cytoplasma ist ebenfalls wabig umgewandelt und tritt stärker in den Vordergrund.
Außen umgibt den Gelbkörper eine Kapsel aus wenigen Lagen bindegewebiger Zellen, wobei eine Theca interna nur in Andeutung vorhanden zu sein scheint.
In nicht wenigen Fällen findet man neben den als typisch beschriebenen Zellen auch noch solche, die von normalen Granulosazellen nicht zu unterscheiden sind. Sie sind häufig um den Fibrinkern herum angeordnet (vgl. dazu Fig. 9) und wurden von uns als noch nicht luteinisierte Zellen aufgefaßt. Ein weniger enger Kontakt zu den von der Peripherie her einsprossenden Gefäßen könnte dabei eine Rolle spielen.
Auffällig sind bei drei von acht Ovarien der Gruppe PeL2 - also bei den mit Lynestrenol behandelten Tieren - die Zellen der Corpora lutea. Sie sind zwar größer als normale Granulosazellen, haben auch ein helleres Cytoplasma, sind aber im Vergleich zu den normal luteinisierten Zellen kleiner, mit nicht deutlich vakuoligem Cytoplasma und vor allem ohne die sonst deutlichen Kernveränderungen (Fig. 10), wie wir sie oben beschrieben haben.
Es ist denkbar, daß wir hier sehr junge Corpora lutea vor uns haben. Dagegen könnte die gute Vaskularisierung sprechen.
In nahezu allen Fällen ist die Theca- bzw. Granulosa-Luteinisation stark ausgeprägt (++), wie wir es in der

Gruppe Pd nur zweimal gesehen haben.
Deficiency cells finden wir in Gruppe Pe und PeL2 nicht.
Das Interstitium gleicht dem der anderen, nicht atrophischen Ovarien.

Gruppe II

Diese Gruppe zeichnet sich dadurch aus, daß allen Tieren die gleiche Dosis des HMG-Präparates Pergonal zur Stimulierung der Ovarien gegeben wurde.
Anders als in Gruppe I sind jetzt die Lynestrenoldosen variiert worden.
Aus Tabelle 4 gehen wieder in semiquantitativer Form die wichtigsten histologischen Befunde hervor. Ausführlich sollen im Text nur solche Befunde abgehandelt werden, die nicht oben schon weitgehend erörtert wurden.

Gruppe II PdLo, 5

Ein Tier zeigt ausgepräte Luteinisierung von Granulosazellen und mehrere Corpora lutea.
Alle anderen Befunde sind nicht typisch für diese Gruppe bzw. lassen keine Unterscheidung zu von Gruppe I Pd und der folgenden Gruppe II PdL1.

Gruppe II PdL1

In dieser Gruppe finden wir in zwei von sieben Fällen Corpora lutea, einmal ausgeprägte Granulosaproliferation. Auch diese Gruppe läßt keine Charakterisierung zu. Eine Verdoppelung der Lynestrenoldosis zeigt histo-

logisch keinen Effekt.

Gruppe II PdL2

Bei dieser Dosierung von Pergonal und Lynestrenol war es in Gruppe I zu einer histologischen Unterscheidbarkeit in zwei Fällen gekommen. Es fehlte jegliche Stimulierung der Granulosa in Gruppe I PdL2.
Dieser frühere Befund läßt sich bei allen Tieren reproduzieren. Auch jetzt finden wir kein Corpus luteum. Alle anderen histologischen Kriterien lassen keine Unterscheidung zu von Gruppe I Pd, Gruppe II PdLo, 5 und PdL1.
Insgesamt stimmen die Ergebnisse der histologischen Untersuchung von Gruppe I PdL2 und Gruppe II PdL2 völlig überein.

Gruppe II PdL4

In dieser Gruppe kommt es in fünf Fällen zu einer Luteinisierung der Granulosa. Auffällig ist das Vorkommen von Corpora lutea in vier von neun Fällen. Diese Häufung von Gelbkörpern wird in keiner anderen Pd-Gruppe beobachtet.
Auf die Bedeutung dieses Befundes wird im Abschnitt "Diskussion" näher eingegangen.
Alle übrigen Befunde können nicht zur Unterscheidung von anderen Pd-Gruppen beitragen.

Gruppe II Pd

Die Faltenbildung im Bereich der Membrana granulosa wird etwas häufiger gefunden als in der vergleichbaren Gruppe I. Die Proliferation der Granulosa ist etwas weniger ausgeprägt als in I Pd.
Viermal finden wir eine deutliche Stimulierung der

Granulosazellen, etwas häufiger als in Gruppe I Pd. Schließlich in zwei von neun Fällen Corpora lutea. Insgesamt unterscheidet sich Gruppe II Pd nicht wesentlich von Gruppe I Pd und ebenfalls nicht klar von Gruppe II PdLo,5 und PdL1.

Zu Gruppe II und I PdL2 besteht ein Unterschied einmal im Vorhandensein von einer z.T. ausgeprägten Stimulierung der Granulosa und zum anderen durch das zweimalige Vorkommen von Corpora lutea.
Im Vergleich zu Gruppe PdL4 finden wir dort doppelt so viel Corpora lutea.
Figur 11 zeigt ein für die Pd-Dosisgruppen so typisches polycystisches Ovar und zusätzlich ein relativ gut luteinisiertes Corpus luteum.

V. DISKUSSION

Es konnte gezeigt werden, daß Lynestrenol bei der juvenilen Ratte das Ovargewicht signifikant in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis vermindert (UHLARIK et al.).
Diese Gewichtsreduktion ist auf die gestörte hypophysäre Gonadotropinfreisetzung zurückzuführen. Anhand der morphologischen Bilder nehmen wir für die von uns verwendeten Lynestrenoldosen eine gleichzeitige Hemmung beider Gonadotropinfraktionen an.
Einige Befunde scheinen uns darauf hinzudeuten, daß die Hemmung der FSH-Freisetzung im Vordergrund steht. Andererseits ist eine selektive Unterdrückung der FSH- oder LH-Fraktion von anderen Autoren immer wieder gefunden worden. Die Ergebnisse sind oft widersprüchlich (vgl. dazu die Literaturhinweise im Abschnitt "Einleitung").
Auf Grund klinischer und tierexperimenteller Befunde ist in der Literatur eine verminderte Ansprechbarkeit der Ovarien auf Gonadotropine unter dem Einfluß gestagenwirksamer Substanzen behauptet worden.
Diese Tatsache veranlaßte uns, der Frage nachzugehen. Wir wählten das hypophysektomierte Tier als Modell, bei dem eine endogene Gonadotropin-Sekretion keine Rolle spielen kann. Die Substitution erfolgte mit logarithmisch ansteigenden Dosen von HMG (Pergonal).
Es zeigte sich die erwartete dosisabhängige Gewichtszunahme der Ovarien.
Eine Dosis von 2 mg Lynestrenol über 6 Tage gegeben beeinflußte diese Gewichtszunahme der Ovarien nicht.

Ein von uns als möglich angenommener hemmender Effekt des Lynestrenol auf das Ovar der Ratte ließ sich mit dieser Methode also nicht nachweisen.
Das histologische Bild der Ovarien war ebenfalls abhängig von der Dosis der subcutan injizierten Menge Pergonal. Während die Gesamtdosis von 4,5 IE Pergonal das charakteristische Bild einer Hypophysektomie ohne Gonadotropin kaum beeinflußte, bewirkte die Dosis von 13,5 IE in allen Fällen die Entstehung polycystischer Ovarien.
Stimulierten wir mit 40,5 IE Pergonal, so kam es in allen Fällen zur Bildung zahlreicher Corpora lutea und ausgeprägter Granulosa- und Theca-Luteinisierung.
Das in der Dosis von 2 mg gegebene Lynestrenol hatte keinen Effekt auf das die Pergonal-Dosen charakterisierende histologische Bild, d.h. bei 13,5 IE Pergonal entwickelten sich polycystische Ovarien, bei 40,5 IE kam es ebenfalls zur Ausbildung zahlreicher Corpora lutea.
Bei den mit 4,5 IE Pergonal zu gering stimulierten Ovarien fanden wir bei zusätzlicher Lynestrenol-Gabe erwartungsgemäß keine Beeinflussung des mehr oder weniger atrophischen Bildes.
Den einzigen auffälligen histologischen Befund haben wir in der Gruppe I Pd mit 13,5 IE Pergonal-Stimulation gesehen. Hier fanden wir in zwei Fällen eine Granulosa- bzw. Theca-interna-Luteinisation, wobei in einem Falle dieses Phänomen auf die Zellen im Bereich des Cumulus oophorus beschränkt war (Fig. 7).
Derartige Veränderungen kamen in der Parallelgruppe

m i t Lynestrenol-Behandlung niemals vor.
Wegen der geringen Tierzahl in dieser Gruppe I Pd konnten wir diesen Unterschied nicht sicher festhalten und nahmen diesen auffälligen Befund zum Anlaß, mit größerer Tierzahl und verschiedenen Dosen Lynestrenol zu versuchen, diesen Effekt zu reproduzieren.
Wir fanden erneut bestätigt (Gruppe II), daß Lynestrenol die von der Pergonal-Stimulation abhängige Gewichtszunahme der Ovarien nicht beeinflussen kann.

Die Durchsicht der histologischen Bilder erbrachte ein nur schwer zu interpretierendes Ergebnis.
Bei den nur mit Pergonal behandelten Tieren (13,5 IE Gesamtdosis) fanden wir in 50% der Fälle die oben erwähnte Granulosa- bzw. Theca-Luteinisation.
In der Tiergruppe m i t Lynestrenolbehandlung in der Dosierung von 2,0 mg/die wurde wiederum in keinem Fall diese Granulosa- oder Theca-Luteinisation gefunden.
Da diese auffällige Luteinisation o h n e Lynestrenolbehandlung bei etwa 50% aller Tiere vorhanden war, aber in keinem Falle bei der oben genannten Dosierung von Lynestrenol, führen wir diesen Effekt auf eine direkte Beeinflussung der Ovarien durch Lynestrenol zurück und möchten dafür eine Hemmung der LH-Komponente unseres exogenen Gonadotropins Pergonal anschuldigen.
FLERKO und BARDOS (28) beobachteten p o l y c y s t i s c h e Ovarien und ausgeprägte Granulosa- bzw. Theca-Luteinisation bei folgender Versuchsanordnung:

nach elektrischer Läsion des Hypothalamus zwischen Chiasma opticum und Nucleus paraventricularis, wodurch der FSH-Regulationsmechanismus zerstört wurde, kam es wegen der mangelden Hemmung durch Oestrogene zu einer überschließenden FSH-Produktion, die zu polycystischen Ovarien führte als Ausdruck einer FSH-Überstimulierung. Das wiederum bewirkte eine exzessive Oestrogenproduktion, die ihrerseits den intakten Regulationsmechanismus für LH vollständig blockierte. Wurde in diesem Stadium eine ausgiebige Entfernung des Ovargewebes und damit der Produktionsstätte der exzessiven Oestrogenmenge vorgenommen, dann kam es zu einer Enthemmung der LH-Freisetzung und damit zu ausgeprägter T h e c a - bzw. G r a n u l o s a - L u t e i n i s a t i o n.

Dieser histologische Befund ist nicht identisch mit der sog. lutein - like - granulosa, die von KNIGGE und LEATHEM (47) bei den Vorgängen der Atresie gefunden wurde.

Wir fanden bei der Dosierung von 13,5 IE Pergonal ebenfalls polycystische Ovarien mit z.T. ausgeprägter Theca- bzw. Granulosa-Luteinisation (Fig.7).

Das morphologische Bild entspricht damit weitgehend den Befunden von FLERKO und BARDOS.

In diesem Zusammenhang kann die bei Applikation von 0,5 bzw. 1.0 mg/die Lynestrenol beobachtete Stimulierung der Granulosa bzw. Theca als Ausdruck einer nicht ausreichenden Dosierung von Lynestrenol angesehen werden, d.h. die Ansprechbarkeit der Ovarien auf exogene zugeführte Gonadotropine wurde bei diesen Dosen weitgehend unbeeinflußt gelassen.

Bei der Dosierung von 4,0 mg Lynestrenol pro die fanden wir überraschenderweise in mehr als 50% der Fälle eine deutliche, in einem Falle sogar ausgeprägte Stimulierung der Granulosa- bzw. Thecazellschicht und in vier von neun Fällen Corpora lutea.

MEYER und McCORMACK (61) konnten bei der Anwendung von vorwiegend FSH-wirksamen Gonadotropinpräparaten, die allein keine Ovulation auszulösen vermochten, durch zusätzliche Progesteron-Gabe Ovulationen auslösen.

EDGREN und CARTER (19) fanden bei der Gabe von 4,0 mg Norethynodrel bei gleichzeitiger Gabe von 12 IE HCG in 50% der Fälle Ovulationen. Wurde die Norethynodrel-Dosis auf 8,0 mg erhöht, ovulierten a l l e Tiere bei gleicher Menge HCG.

Nach Untersuchungen von EVERETT (23), SHAO-YAO YING und MEYER (87) wissen wir, daß Progesteron die durch PMS induzierte Ovulation vorverlegen oder hinausschieben kann.

Diese Häufung von Corpora lutea kann also als ein Progesteron-Effekt des Lynestrenol bei einer Dosierung von 4,0 mg/die gedeutet werden, der bei einer relativ niedrigen Gonadotropin-Dosis eine Ovulationsauslösung erleichtert.

Anhand unserer histologischen Befunde müssen wir von einem paradoxen Effekt des Lynestrenol bei unserer Versuchsanordnung sprechen: bei der Dosierung von 2,0 mg pro die sahen wir einen direkten hemmenden Effekt des Progestagens Lynestrenol am Ovar der Ratte, bei der Dosierung von 4,0 mg/die sahen wir gehäuft eine Stimulierung der Granulosa- bzw. Thecazelle und in fast 50% der Fälle Corpora lutea.

Ob bei der höchsten Lynestrenol-Dosierung vermehrt ein Progesteron-ähnlicher Stoffwechselmetabolit des Lynestrenol anfällt, der Ovulationen bei vorwiegend FSH-wirksamer Pergonal-Stimulierung vermehrt auslösen hilft, muß bei dieser Versuchsanordnung offen bleiben.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Von einer Reihe von Autoren wird behauptet, daß es klinisch und tierexperimentell Hinweise dafür gibt, daß gestagenwirksame Substanzen - als Bestandteile von Kontrazeptiva häufig angewendet - eine direkte Wirkung auf das Ovar haben.
Um die bekannte zentral-hypophysäre Wirkung dieser Substanzen ausschalten zu können, wählten wir als Modell das hypophysektomierte, weibliche Tier.
Exogene Gonadotropine wurden in Form des human menopausal gonadotropin (HMG) über 6 Tage gegeben.

In einer ersten Versuchsgruppe wurden steigende Dosen des HMG-Präparates Pergonal angewendet.
Es zeigte sich die erwartete Abhängigkeit des Ovargewichtes und des histologischen Bildes von der Grösse der substituierend wirkenden Pergonal-Dosis.
Die zusätzliche, gleichzeitige Gabe von 2,0 mg Lynestrenol - von uns als Progestagen verwendet- beeinflußte das von der Pergonal-Dosis abhängige Ovargewicht nicht.
Histologisch unterschied sich die Gruppe mit 13,5 IE Pergonal-Stimulierung von der Gruppe, die zusätzlich 2,0 mg Lynestrenol erhalten hatte, durch das Fehlen von Granulosa- bzw. Theca-Stimulierung bei zusätzlicher Lynestrenolgabe.
Dieser Befund wurde zu Anlaß genommen, bei konstanter Dosierung von Pergonal - es wurden jeweils 13,5 IE Pergonal Gesamtdosis gegeben - zusätzlich Lynestrenol in steigenden Dosen zu geben.
Wieder beeinflußte das in verschiedenen Dosen gegebene

Lynestrenol das Ovargewicht nicht.
Bei einer Dosierung von 0,5 und 1,0 mg Lynestrenol/die konnte histologisch kein Unterschied gesehen werden zwischen den Gruppen mit und den ohne Lynestrenol.

Bei der Dosis von 2,0 mg Lynestrenol kam es wieder zu einem völligen Fehlen von Granilosa- bzw. Theca-Luteinisierung.
Damit war der Befund aus der ersten Versuchsgruppe bestätigt.
Bei der Dosis von 4,0 mg zusätzlich zum Pergonal gegebenem Lynestrenol kam es jedoch in 50% der Fälle zur Luteinisierung eines Teiles der Granulosa bzw. Theca. Außerdem wurden bei fast 50% der Tiere Corpora lutea gefunden.

Anhand unserer histologischen Befunde nehmen wir eine direkte Wirkung des Lynestrenol auf das Ovar der hypophysektomierten und mit HMG substituierten Ratte an.
Bei 2,0 mg Lynestrenol/die über 6 Tage gegeben kam es zu einem hemmenden Effekt, der sich in einer verminderten Luteinisierung äußerte.
Dieser Effekt wurde als Ausdruck einer verminderten Ansprechbarkeit des Ovars auf die LH-Komponente des HMG-Präparates Pergonal angesehen.

Bei der Dosierung von 4,0 mg Lynestrenol kam es zu einer Luteinisierung in 50% der Fälle und zu einem vermehrten Auftreten von Corpora lutea.
Dieser überraschende Befund wurde als Progesteron-Effekt des Lynestrenol gedeutet.

Möglicherweise ist für diese paradoxe Wirkung des Lynestrenol ein bei hoher Dosierung vermehrt auftretender, Progesteron-ähnlicher Stoffwechselmetabolit verantwortlich.

1. Arguelles, A.E., C.H. Saborida, M. Chekherdemian, The effect of norethisterone and lynestrenol on the excretion of estrogene and other ovarian steroids
Int.J. Fertil. 9, 217 (1964)
2. Arzac, J.P., and E. Blanchet, Alkaline phosphatase and glycogen in human endometrium
J. Clin. Endocrinol. 8, 315 (1948)
3. Astwood, E.B. and H.L. Fevold, Action of progesterone on the gonadotrophie activity of the pituitary
Amer J Physiol 127, 192 (1939)
4. Bettendorf, , Beeinflussung der hypogonadotropen Ovarialinsuffizienz durch hypophysäres Human-Gonadotropin
Geburtsh. und Frauenhelik. 22, 928 (1962)
5. Blandau, R.J., Anatomy of ovulation
Clin. Obstet. Gynec. 10, 347 (1967)
6. Bogdanove,E.M., Preservation of functional corpora lutea by estrogen treatment
Endocrinology 79, 1011 (1966)
7. Bradbury, J.T., Direct action of estrogen on the ovary of the immature rat
Endocrinology 68, 115 (1961)
8. Brown, J.B., K. Fotherby, and J.A.Loraine The effect of norethisterone and its acetate an ovarian and pitzitary function during the menstrual cycle
J Endcr 25, 331 (1962)
9. Buchholz, R., L. Nocke, W. Nocke, Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation

Geburtsh u Frauenheilk 22, 923 (1962)

10. Buchholz, R., L. Nocke, W. Nocke, The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens and pregnandiol in woman in the postmenopause and during the menstrual cycle Int J Fertil 9, 231 (1964)
11. Buchholz, R., Der Anteil des Progesterons an der Steuerung der inkretorischen und generativen Ovarialfunktion in Handbuch der experiment. Pharmakologie Bd. XXII/2 Die Gestagene Hrsg. K. Junkmann Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New Jork
12. Burkl, W., und G. Kellner, Über die Entsteheung der Zwischenzellen im Rattenovar und ihre Bedeutung im Rahmen der Oestrogenproduktion Z. Zellforsch 40, 361 (1954)
13. Burrows, H., Biological actions of the sex hormones Cambridge Univ Press, Cambridge 1945
14. Dawson, A.B., and M. McCabe, The interstitial tissue of the ovary in infantile and juvenile rats J. of Morph. 88, 543 (1951)
15. Diczfalusy, E., In: Human pituitary gonadotrophins Charles C. Thomas, Springfield Illinois 239 (1961)
16. Diczfalusy, E., Mode of action of contraceptive drugs Amer J Obstet Gynec (1968)
17. Dubreuil, G., Les glandes endocrines de lóvaire feminin. Leur variabilité, leurs variations d'aprés des observations morphologiques personelles Gyneć et Obstetr. 49, 137 (1950)

18. Duryee, W.R., Microdissection studies on human ovarian eggs
Trans. New York Acad. Sci., Ser. II 17, 103 (1954)

19. Edgren, R.A., and D.C. Carter, Failure of vorious steroids to block gonadotrophin-induced ovulation in rabbits
J. Endocr. 24, 525 (1962)

20. Erb, H., K.S. Ludwig, Strukturelle und funktionelle Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung hormonaler Antikonzeptiva
Experientia 21, 159 (1965)

21. Evans, H.M., R. McLean and O. Swezy, Oogenesis and the normal follicular cycle in adult mammals
Memoirs Univ. California 9, 119 (1931)

22. Evans, H.M., and M.E. Simpson, Physiology of the gonandotrophins
in The Hormones by G. Pncus and K.V. Thimann Academic Press Inc Publishers 1950 New York

23. Everett, J.W., Progesterone and estrogen in the experimental control of ovulation time and other features of the estrous cycle in the rat Endocrinology 43, 389 (1948)

24. Faiman, C., and R.J. Ryan, Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone concentrations during the menstrual cycle as determinad by radioimmuno assays
J. clin Endocr 27, 1711 (1967)

25. Fekete, E., A morphological study of the ovaries of virgin mice of eight inbred strains showing quantitative differences in their hormone producing vomponents
Anat. Rec. 117, 93 (1953)
26. Ferguson, K.A., A.L.C. Wallace, Prolactin activity of human growth hormone
Nature (London) 190, 632 (1961)
27. Fetzer, S., J. Hillebrecht und H.E. Muschke, Zur Morphokinese der interstitiellen Zellen des Ovariums der Ratte
Naturwiss. 42, 302 (1955)
28. Flerkó, B., and V. Bárdos, Luteinisation induced in "constant oestrus rats" by lowering oestrogen production
Acta Endocr. 37, 418 (1961)
29. Forbes, T.R., Systemic plasma levels during the human menstrual cycle
Amer J Obstest Gynec 60, 180-186 (1950)
30. Fukushima, M., V.C. Stevens, C.L. Gautt, and N. Vorys Urinary FSH ans LH excretion during the normal menstrual cycle
J clin Endocr 24, 205 (1964)
31. Garcia, C.R,G. Pincus, J. Rock, Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation
Amer J Obstst Gynec 75, 82 (1958)
32. Geigy, J.R. A.G., Wissenschaftl-iche Tabellen Documenta Geigy 7. Auflage
Hrsg. J.R. Geigy A.G. Pharma, Basel 1969
33. Gillman, J., Temporary ovarian damage produced in

baboons by single administrations of estradiol benzoate and progesterone in the first part of cycle
Endocrinology 30, 61, (1942)

34. Goldzieher, J.W., L.E. Moeses, U.L.T. Ellis, Study of norethindrone in contraception
J Amer med Ass 180, 359 (1962)

35. Haller, J., Ovulationshemmung durch Hormone
Georg Thieme Verlag 1965

36. Harper, M.J.K., The effect of chlormadinone on the response of the ovaries and unterus of the immature rat to gonadotrophic stimulation
J. Endocrin 30, 235 (1964)

37. Hecht-Lucari, G., Cntral and peripheral action of Fertility-inhibiting progestogens
Int J Fertil 9, 205 (1964)

38. Hisaw, F.L., and R.O. Greep, Inhibition of uterine bleeding with estradiol and progesterone and associated endometrial modification
Endocrinology 23, 1 (1938)

39. Hisaw, F.L., and E.B. Astwood, Physiology of the reproduction
Am Rev Physiol 4, 503 (1942)

40. Hoffmann, J. L., and N.B. Schwartz, Timing of ovulation following progesterone withdrawal in the rat
Endocrinology 76 , 626 (1965)

41. Hohlweg, W., Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon
Klin. Wschr. 13, 92 (1934)

42. Johannisson, E., Tillinger, K.-G., and E. Diczfalusy
Effect of oral contraceptives on the ovarian reaction to human gonadotrophins in amenorrhoic women
Fertil Steril 16, 292 (1965)

43. Kaufmann, C., Progesteron, sein Schicksal im Organismus und seine Anwendung in der Therapie
Klin. Wschr. 345 (1955)

44. Kepp, R., und H.-J. Staemmler, Fortgeführtes Lehrbuch H. Martius, Lehrbuch der Gynäkologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968

45. Kilpatrick, R.D., T. Armstrong, R.O. Greep,
Maintenance of the corpus luteum by gonadotropins in the hypophysectomized rabbit
Endocrinology 74, 453 (1964)

46. Kingsbury, B.F., Atresie and the interstitial cells of the ovary
Amer. J. Anat. 65, 309 (1939)

47. Knigge, K.M., and J.H. Leathem, Growth and stresia of follicles in the ovary of the hamster
Anat. Rec. 124, 679 (1956)

48. Kohn, A., Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organe. In Handbuch der Physiologie Bd. 16/I Berlin Springer 1930

49. Kopera, H., G.L. Ijzerman, Über Erfahrungen mit einer neuen ovulationshemmenden Kombination von Lynestrenol und Mestranol
Ther d Gegenw 103, 657 (1964)

50. Kovacec, N., Luteotrophic activity of human growth hormone (Raben) Nature (London) 195, 1210 (1962)

51. Krähenbühl, C., and P.A. Desaulles, The action of sex hormones on gonadotropin induced ovulation in hypophysectomized prepuberal rats Acta endocrinologica 47, 457 (1964)

52. Laffargue, P., R. Luscan et P. Lavernhe, Hyperplasie fonctionelle du stroma ovarien. Thécome et cancer de l'endomètre Bull. Assoc. franc. Étude canc 39, 290 (1952)

53. Lauritzen, H., und W.-D. Lehmann, Wirkungen der einzelnen Gestagene auf das Ovarium in Gestagene Bd. XXII/2 Hrsg. K. Junkmann Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

54. Lohstroh, A.J., and R.E. Johnson, Amounts of interstitial cell-stimulatin hormone and follicle stimulating hormone required for follicular development, uterine growth and ovulation in the hypophysectomized rat. Endocrinology 79, 991 (1966)

55. Ludwig, K.S., Über die morphologischen Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung eines hormonalen Antikonzeptivums Experientia 27, 726 (1965)

56. Lunenfeld, B., The ovarian response to exogenous human gonadotropins alone and during simultaneous administration of pro-

gesterons
Int J Fertil 9, 167 (1964)

57. Matsumoto, S., T. Ito und S. Inone, Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkungen von 19-Norsteroiden an laparotomierten Patientinnen
Geburtsh. und Frauenh. 20, 250 (1960)

58. Mears, E., The mode of action of oral contraceptives
Eugen Rev 56, 195-202 (1965)

59. Mears, E., Handbook on oral contraception
J. and A. Churchill Ltd.
104 Gloucester Place, London, W1
Reprinted 1966

60. Merck, E., AG Darmstadt, Medizinisch-Chemische Untersuchungsmethoden 1962
Verlag Chemie GMBH Weinheim (Bergstr.)

61. Meyer, R.K., and C.E. McCormack, Ovulation in immature rats treated with ovine follicle-stimulating-hormone: Facilitation by progesterone and inhibition by continuous light
J.Endocr. 38, 187 (1967)

62. Miyake, T., F. Kobayashi, Effects of norethisterone (17a-ethynyl-19-nortestosterone) and certain other steroids on the female gonads of hypophysectomized immature rats
Endocr. jap. 7, 215 (1960)

63. Moricard, R., Effects mitotiques germinaux et somatiques provoqués par l'injectbn de mito-

sine. Notion d'hormonisation ovocytaire. La fonction méiogêne du liquide folliculaire.
Bull. Assoc. Anatomistes 1936

64. Moricard, R., Recherches biométriques sur le développement relatif des surfaces de la muqueuse, du chorion et du muscle utérin de lapine apreś actions oestrogenes et progestatives
Compt. rend. soc. biol. 141, 59 (1947)

65. Mühlbock, O., Freies und gebundenes Brunsthormon im menschlichen Follikelsaft.
Acta brev. neerl. Physiol. 10, (1940)

66. Nallar, R., J. Antunes-Rodrigues, and S.M. McCann Effet of progesterone on the leval of plasma luteinizing hormone (LH) in normal female rats
Endocrinology 79, 907 (1966)

67. Neumann, F., Besonderheiten der Wirkungen der einzelnen Gestagene auf Morphologie und Funktion des Genitaltraktes bei Säugetieren
in Gestagene Bd. XXII/2 Hrsg. K. Junkmann Springer-Verlag, Berlin,Heidelberg, New York

68. Overbeek, G.A., Z. Madjerek, and J. de Visser, The effect of lynestrenol on animal reproduction
Acta endocrinologica 41, 351 (1962)

69. Overbeek, G., J. de Visser, Diffieulties in determining the site of action of ovulation inhibitors
Int. J. Fertil 9, 177 (1964)

70. Pederson, E.St., Histogenesis of lutein tissue of the albino rat
Amer. J. Anat. 88, 397 (1951)

71. Petrusz. P., C. Robyn, and E. Diczfalusy
Biological effects of human urinary FSH
Acta endocrinologica 63, 454 (1970)

72. Petry, G., Die Ursachen der Ovulation
Z. Geburtsh. 130, 236 (1949)

73. Petry, G., Die Konstruktion des Eierstockbindegewebes und dessen Bedeutung für den ovariellen Zyklus
Z. Zellforsch. 35, 1 (1950)

74. Pincus, G., K.v. Thimann, The Hormones
Physiology, Chemistry and Applications
Vol II Academic Press Inc Publishers
1950 New York

75. Pincus, G., J. Rock, C.-R. Carcia, E. Rice-Wray, M. Paniagua, I. Rodrigues, Ferility control with oral medication
Amer J Obstet Gynec 75, 1333 (1958)

76. Pncus, G., The control of fertility
Academic Press New York and London 1965

77. Portmann, K., De l'action de l'hormone du corps jaune sur la dureé de la gestation chez la lapine
Compt. rend. soc. biol. 115, 89 (1934)

78. Purshottam, N., M.M. Mason, and G. Pncus, Induced ovulation in the mouse and the measurement of its inhibition
Fertil and Steril 12, 346 (1961)

79. Rees, G.P. van, The effect of progesterone on the IGSH- and FSH-content of enterior pituitary and blood system
Acta physiol pharacol neerl. 8, 180 (1959)

80. Rockenschaub, A., Theca- und Stroma-Luteinzellen des Eierstockes als fluorescierende Körnchenzellen ("Fluorocyten")
Geburtsh. und Frauenheilk. 10, 829 (1950)

81. Rockenschaub, A., Die Eigenfluoreszenz in Follikeln und Gelbkörper. Zur Frage der Lokalisation und Dauer der Hormonbildung während des Zyclus
Zbl. Gynäk. 1206 (1951)

82. Rothchild, I., Corpus luteum - pituitary relationship: The effect of progesterone on the folliculotropic potency of the pituitary in the rat
Endocrinology 70, 303 (1962)

83. Rothchild, I., and N.B. Schwartz, The corpus luteum-hypophysis relationship: The effects of progesterone and oestrogen on the secretion of luteotrophic and luteinizing hormone in the rat
Acta endocrinologica 49, 120 (1965)

84. Saxena, B.B., H. Demura, H.M. Gandy, and R.E. Peterson Radioimmunoassay of the human follicle stimulating and luteinizing hormones in plasma
J clin Endocr 28, 519 (1968)

85. Selye, H., J. B. Collip, and D. L. Thomson
On the effect of the anterior pituitary-like hormone on the ovary of the hypophysectomized rat
Endocrinology 17, 494 (1933)

86. Selye, H., Textbook of Endocrinology
Acta Endocrinologica Univ. of Montreal, Montreal Canada 1948

87. Shao-Yao-Ying, and R.K. Meyer, Effect of peogesterone on induced ovulation in immature rats
J Reprod. Fert. 20, 279 (1969)

88. Shipley, E.G., and K.S. Danley, Pituitary and ovarian dysfunction in experimental diabetes
Am. J. Physiol. 150, 84 (1947)

89. Simkin, B., R. Acre, Prolactin activity on blood during the normal human menstrual cycle
Proc Soc exp Biol (N.Y.) 113, 485 (1963)

90. Simpson, M.E., and H.M. Evans, Hormonal requirements for pregnancy and mammary development in hypophysectomized rats
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 52, 134,(1943)

91. Starup, J., The mechanism in inhibition of ovulation in oral contraception I. The excretion of total pituitary gonadotropins in fertile, menopausal, and oophorectomized women during treatment with 6 methyl-6-dehydro-17a-acetoxyprogesterone + 17a-ethynyloestradiol-3-methylether
Acta endocrinologica 51, 469 (1966)

92. Starup, J., and E. Østergaard, the mechanism in

inhibition of ovulation in oral contraception II. The effect of PMS and HCG observed at laparotomy in patients treated with 6-methyl-6-dehydtro-17a-acetoxyprogesterone together with 17a-ethynyloestradiol-3-methylether
Acta endocrinologica 52, 292 (1966)

93. Staemmler, H.-J., Der Einfluß der Northestosteron - Ester auf das Zwischenhirn - Hypohysen - System 6. Sy,pos, dtsch Ges. Endokrin Kiel 1959 Springer Berlin 1960 40

94. Staemmler, H.-J., Die Bedeutung des Zwischenhirn - Hypophysen - Systems für die Wirkungsentfaltung von exogenem Chorion - Gonadotropin Geburtsh. u. Frauenheilk 20 758 (1960)

95. Stieve, H., Anatomisch nachweisbare Vorgänge im Eierstock des Menschen und ihre umweltbedingte Steuerung
Geburtsh. und. Frauenheilk. 9, 639 (1949)

96. Suchowsky, G.K., G. Baldratti, Zur Frage des Mechanismus der Ovulationshemmung und vergleichende Untersuchungen der chemischen Struktur und biologischen Wirkung einiger Steroide Beitr zur Fertil u. Steril, Enke, Stuttgart 92 (1964)

97. Taymor, M.L., Effect of synthetic progestins on pituitary gonadotrophin excretion
J clin Endocr 24, 803 (1964)

98. Taymor, M.L., and T. Rizkallah, Effect of norethindrone acetate upon gonadotropin-induced ovarian function

J. Chlin Endocr. 25, 843 (1965)

99. Teppermann, J., F.L. Engel, and C.N.H. Long,
Review of adrenal cortical hypertrophy
Endocrinology 32, 373 (1943)

100, Tripod, J., und R. Meier, Beziehungen zwischen den
weiblichen Sexualhormonen - Ovocyclin
und Lutocyclin - und der Empfindlich-
keit des Kaninchenuterus gegenüber
ocytocischen Phar maka - Hypophysin,
Adrenalin und Histamin
Helvet, physiol et pharmacol,
acta 6, 382 (1948)

101. Uhlarik, S., et al., ICSH content of the hypophysis
and changes in the estrous cycle of the
female rats highly dosed with progesta-
tional hormones
Endokrinologie 47, 82-90 (1964)

102. Wallart, J., Zur Frage der interstitiellen Eier-
stocksdrüse des Menschen
Z. Zellforsch A 29, 100 (1939)

103. Watzka, M., Das Ovarium
in Handbuch der Mikroskopischen Anatomie
des Menschen W.v. Möllendorf, W. Bargmann
Ergänzungsband zu Band VII/1 1957
Springer-Verlag Berlin,Heidelberg,New York

104. Westmann, A., Untersuchungen über die Abhängigkeit
der Funktion des Corpus luteum von den
Ovarialfollikeln und über die Bildungs-
stätte der Hormone om Ovarium
Arch. Gynäk. 158, 476 (1934)

105. Williams, M.F., Vascular architecture of rat uterus

as influenced by estrogen and progesterone
Am. J. Anat 83, 247 (1948)

106. Wotton, R.M., and P.A. Village, The transfer function of certain cells in the wall of the Graafian follicle as revealed by their reaction to previously stained fat in the cat
Anat. Rec. 110, 121 (1951)

107. Zander, J., Progesterone in human blood and tissues
Nature (Lond.) 174, 406 (1954)

108. Zander, J., und K. Holzmann, Der menstruelle Zyklus in Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. I
Hrsg. von O.Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1969

109. Zondek, B., und A. Aschheim, Zur Funktion des Ovariums.
I. Die Lokalisation des Hormons im menschlichen Ovarium
II. Die funktionelle Bedeutung der interstitiellen Zellen
III. Die Entstehung des Follikelsaftes
Klin. Wschr. 400 (1926)

Tabelle 2 Einzelgewichte und mittleres Ovargewicht in mg

Gruppe I

Tier	PcL2	Pc	PdL2	Pd	PeL2	Pe
1	7,6	9,8	48,0	45,0	130,0	63,5
2	5,8	6,0	76,0	37,6	101,0	107,0
3	10,2	7,6	73,0	53,4	124,0	111,0
4	7,2	6,4	45,0	68,6	97,0	102,0
5	9,2	8,6	75,0	58,4	120,0	
6	7,4	5,6	74,0	70,2	92,0	
7	6,2		57,0		123,0	
8	8,0		50,0		92,0	
9			39,0			
mittl. Ovargw.	7,70	7,33	59,72	55,53	109,88	95,88

Gruppe II

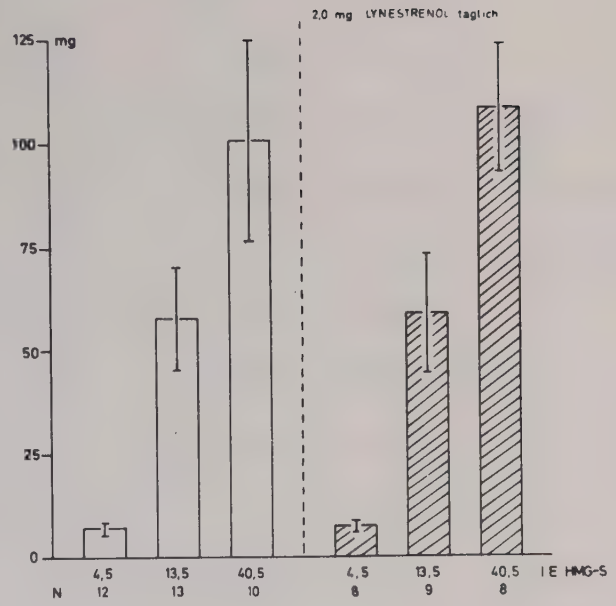
Tier	PdL0,5	PdL1	PdL2	PdL4	Pd
1	72,6	98,0	52,7	72,0	60,0
2	80,4	39,0	23,8	72,5	47,0
3	51,8	57,0	41,2	75,0	65,0
4	87,6	83,5	68,4	49,0	46,8
5	53,2	68,0	99,0	45,0	85,0
6	81,2	42,6	84,5	99,0	69,3
7	71,2	59,0	81,5	56,0	46,4
8			90,5	47,0	74,0
9				112,0	60,1
mittl. Ovargw.	71,14	63,86	67,70	69,72	61,51

Figg. 1 und 2 Graphische Darstellung der Ovargewichte

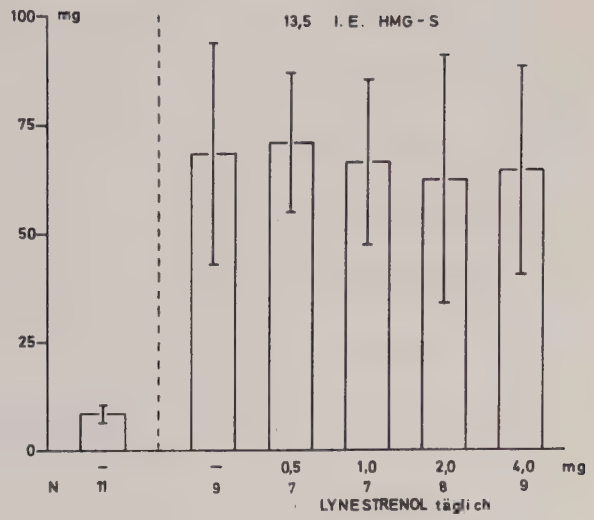
In der ersten Versuchsgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Ovargewichte in Abhängigkeit von der verwendeten HMG-Dosis. 2 mg Lynestrenol täglich beeinflußte das Ovargewicht nicht.

In der zweiten Versuchsgruppe (Fig. 2) war die HMG-Dosis konstant; gleichzeitig wurden steigende Dosen Lynestrenol gegeben. Es fand sich kein signifikanter Gewichtsunterschied in Abhängigkeit von der Lynestrenol-Dosis.

GEWICHTE DER OVARIEN ± S.D.



GEWICHTE DER OVARIEN ± S. D.



Zusammenfassende Darstellung der Histologie des Ovars

Gruppe	Nummer	Atrophie	Reifer Foll.	Polycystisch	Gran.Falt.	Gran.Prol.	Gran. Stim. Luteinisation	Corpus lut.	Def. cells	Inter.Stim.	Theca Stim.
Pc	1	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	2	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	3	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	4	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	5	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	6	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
PcL2	1	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	2	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	3	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-
	4	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	5	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	6	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	7	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	8	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Pd	1	-	++	+	++	+	-	-	-	+	++
	2	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
	3	-	++	+	++	++	++	-	-	+	+
	4	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
	5	-	++	+	+	+	+	-	-	+	++
	6	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
PdL2	1	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
	2	-	++	+	+	+	-	-	-	+	+
	3	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	4	-	++	+	+	+	-	-	-	+	+
	5	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
	6	-	++	+	++	++	-	-	-	+	+
	7	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
	8	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
	9	-	++	+	+	+	-	-	-	+	++
Pe	1	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	+
	2	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	3	-	++	-	-	+	+	+++	-	+	++
	4	-	++	-	-	+	+	+++	-	+	++

Zusammenfassende Darstellung der Histologie des Ovars

Gruppe	Nummer	Atrophie	Reifer Foll.	Polycystisch	Gran. Falt.	Gran. Prol.	Gran. Stim. Luteinisation	Corpus lut.	Def. cells	Inter.Stim.	Theca Stim.
PeL2	1	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	2	-	++	-	-	+	++	++	-	+	++
	3	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	4	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	5	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	6	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	7	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
	8	-	++	-	-	+	++	+++	-	+	++
PdL o,5	1	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	2	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	3	-	++	+	+	-	-	-	-	+	+
	4	-	++	+	+	-	++	++	-	+	+
	5	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	6	-	++	+	++	-	-	-	-	+	+
	7	-	++	+	++	-	-	-	-	+	+
PdL 1	1	-	++	+	++	+	+	++	-	+	+
	2	-	++	+	++	-	+	++	-	+	+
	3	-	++	+	++	+	+	-	-	+	+
	4	-	++	+	+	++	+	-	-	+	+
	5	-	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	-	++	+	+	+	+	-	-	+	+
	7	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
PdL 2	1	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	2	-	++	+	+	-	-	-	-	+	+
	3	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	4	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	5	-	++	+	-	++	-	-	-	+	+
	6	-	++	+	-	++	-	-	-	+	+
	7	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+
	8	-	++	+	+	+	-	-	-	+	+
PdL 4	1	-	++	+	-	+	+	+	-	+	+
	2	-	++	+	+	+	+	+	-	+	+
	3	-	++	+	+	-	-	-	-	+	+
	4	-	++	+	-	-	-	-	-	+	+
	5	-	++	+	+	+	-	-	-	+	+

Zusammenfassende Darstellung der Histologie des Ovars

Gruppe	Nummer	Atrophie	Reifer Foll.	Polycystisch	Gran. Falt.	Gran. Prol.	Gran. Stim. Luteinisation	Corpus lut.	Def. cells	Inter.Stim.	Theca Stim.
	6	-	++	+	++	+	+	+	-	+	+
	7	-	++	+	++	+	+	+	-	+	+
	8	-	++	+	++	-	+	-	-	+	+
	9	-	++	+	++	+	++	-	-	+	+
Pd	1	-	++	+	++	-	-	+	-	+	+
	2	-	++	+	+	+	-	-	-	+	+
	3	-	++	+	++	-	-	-	-	+	+
	4	-	++	+	++	-	-	-	-	+	+
	5	-	++	+	++	-	-	++	-	+	+
	6	-	++	+	++	+	+	-	-	+	+
	7	-	++	+	++	+	+	-	-	+	+
	8	-	++	+	++	+	++	-	-	+	+
	9	-	++	+	++	+	-	-	-	+	+

Fig. 3 Hypophysektomie ohne Pergonalsubstitution
Bei der Übersichtsvergrößerung erkennt man ein atrophiertes Ovar. Deficiency cells ( ), teils als dreieckig teils als strangförmige Zellanhäufungen zwischen den Sekundärfollikeln angeordnet

Fig. 4 Polycystisches Ovar (13,5 IE Pergonal)
Eizelle (e), Granulosafaltung (f),
Primärfollikel (p)

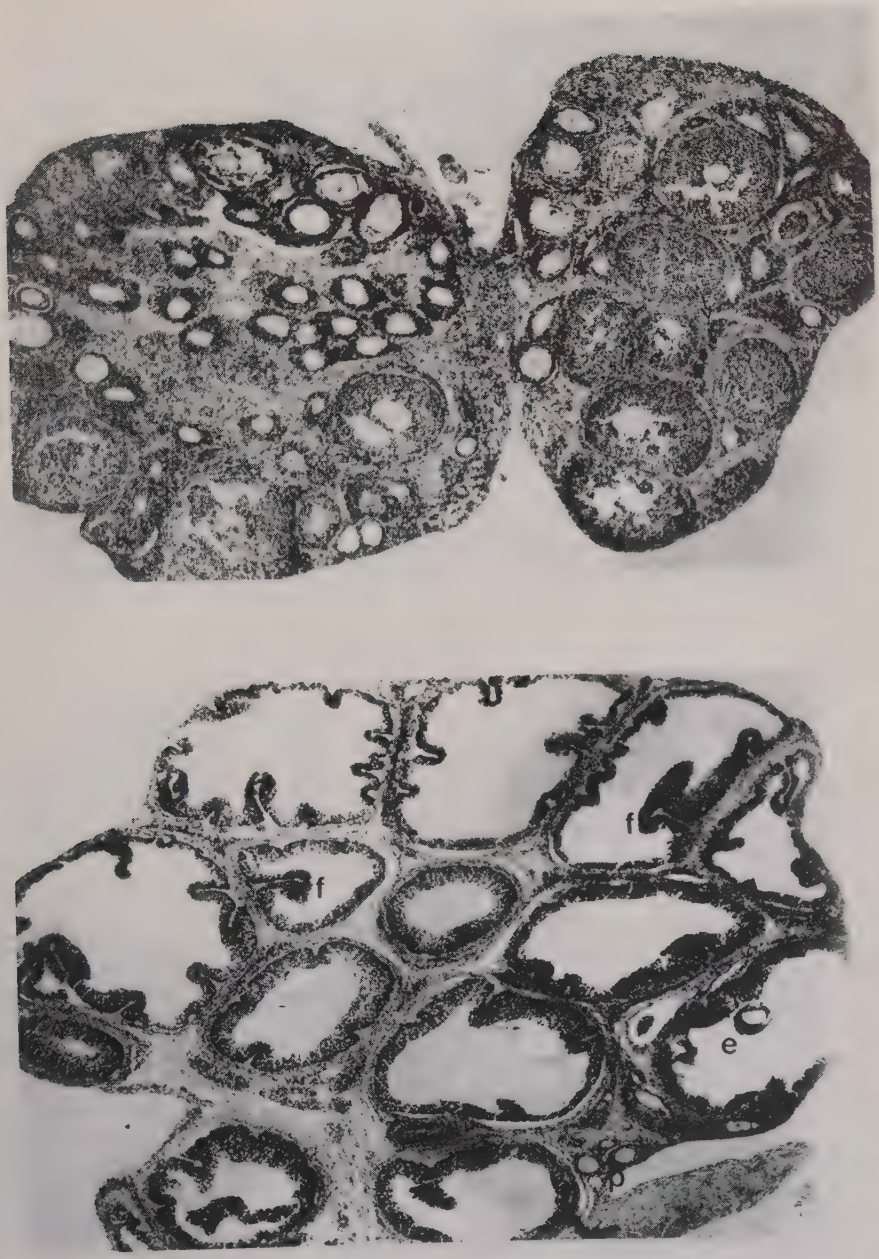
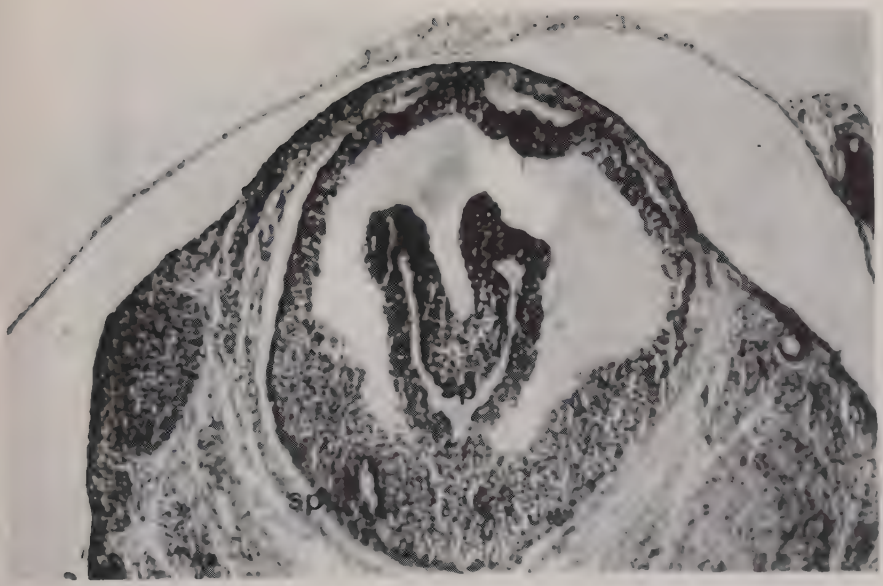

f
f
e

Fig. 5 Tertiärfollikel mit bizarrer Vergrösserung der Granulosa-Zellschicht durch Faltung, Spaltraum (sp)

Fig. 6 Granulosaprolifeation mit Vermehrung der Granulosazellschichten


sp

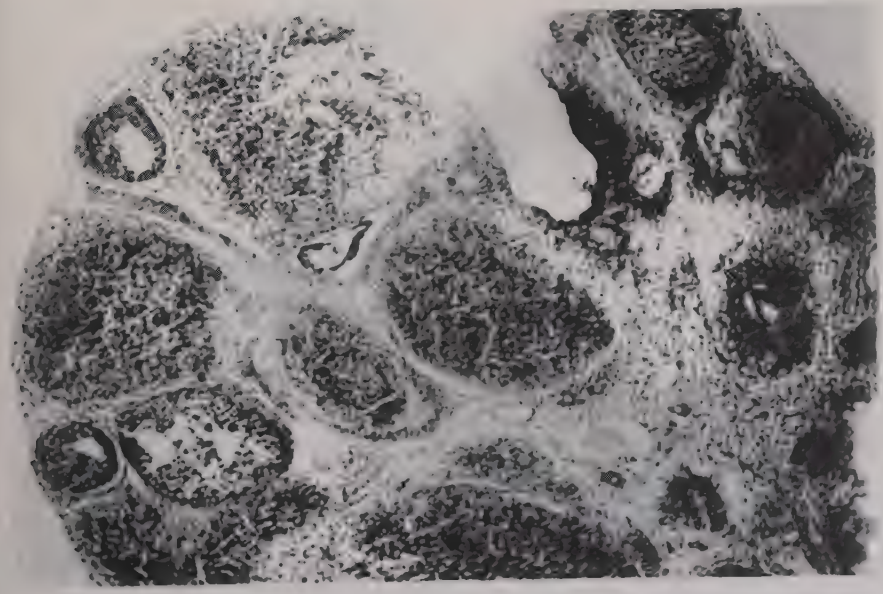
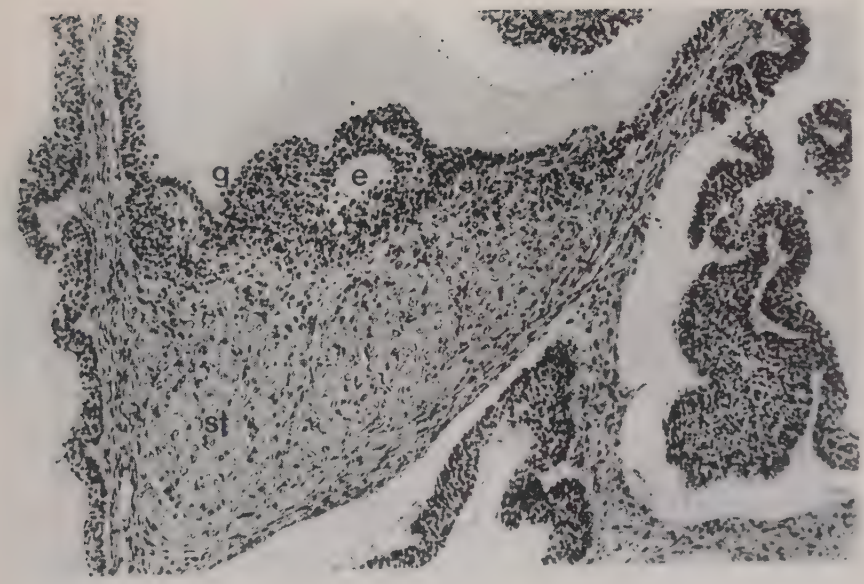


Fig. 7 Granulosa-Luteinisation (Gruppe I Pd)
Eizelle (e), Corona radiata (cr), normale Granulosa-Zellen (g), Luteinisation bzw. Stimulation (st)

Fig. 8 Granulosa-Luteinisation (Stimulation st)
polycystisches Ovar und teilweise luteinisierte Granulosa-Zellverbände


g
e
st

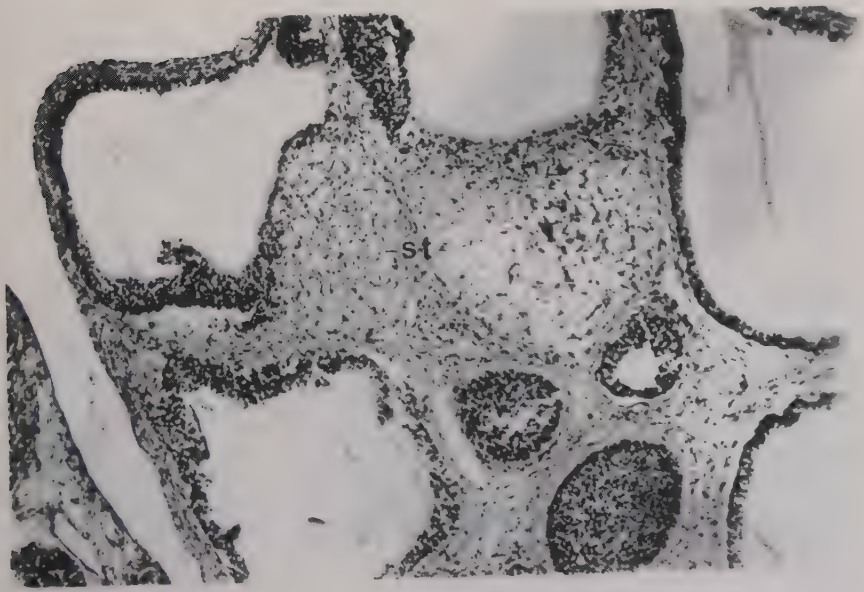

st

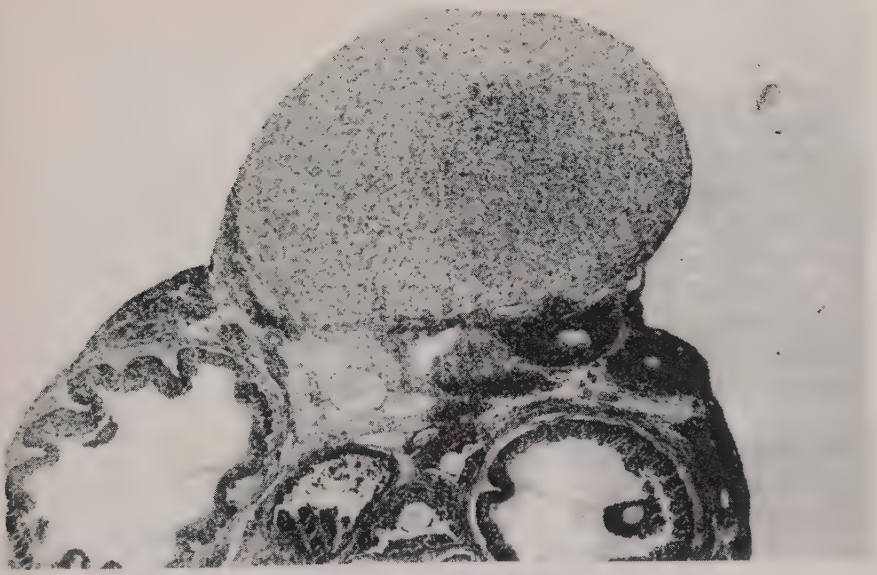
Fig. 9 Corpora lutea (Gruppe I Pe)
Man erkennt auch bei der Übersichtsvergrößerung die nicht einheitliche Luteinisierung der Corpus-luteum-Zellen

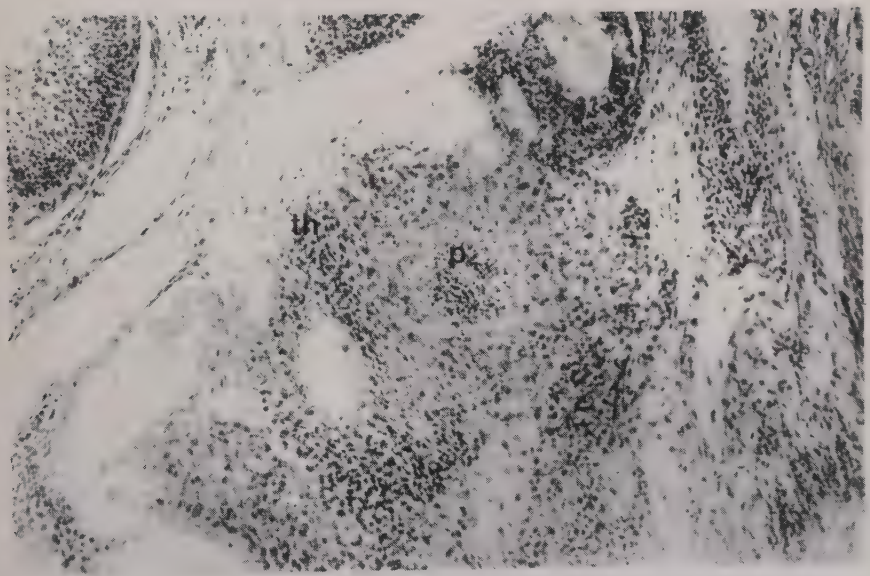
Fig. 10 Corpus luteum (Gruppe I PeL2)
Fibrikern (fk) mit lockerem Bindegewebe und zentralwärts gerichtete Zellarchitektur. Man erkennt deutlich, daß diese Corpus-Luteum-Zellen nur unvollständig luteinisiert sind.

fK

Fig. 11 Polycystisches Ovar (13,5 IE Pergonal) und ein weitgehend luteinisiertes Corpus luteum (Gruppe II PdL4)

Fig. 12 Follikelatresie vom Typ I
Kernpyknose (p) im Bereich der Granulosa, Thecahypertrophie und -plasie (th)




th
p

Herrn Professor Dr. Buchholz bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, die erforderlichen Untersuchungen an seiner Klinik durchführen zu können.
Frau Ruckdeschl danke ich herzlich für die stete Geduld, die sie mir beim Erlernen der histologischen Techniken entgegengebracht hat.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Uhlarik, der die Anregung zu diesem Thema gab und der durch seine Erfahrung und vor allem ständige Hilfsbereitschaft die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichte.

Lebenslauf

Am 23.10.1943 wurde ich als Sohn des Dr. med. Fritz Rieke und seiner Ehefrau Gisela Rieke, geb. Hanne, in Rinteln an der Weser geboren.

Nach der Übernahme der Leitung der "Klinik Kaiserberg" durch meinen Vater im Jahre 1946 übersiedelte die Familie nach Itzehoe in Holstein.
1950 trat ich in die Volksschule ein und besuchte seit 1955 das altsprachliche Gymnasium in Itzehoe. Am 19.2.1964 legte ich dort die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1964 nahm ich das Studium der Medizin in Marburg auf. Nach zwei Semestern bestand ich im Frühjahr 1965 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach weiteren drei Semestern bestand ich im Herbst 1966 die ärztliche Vorprüfung.
Nach sechs klinischen Semestern in Marburg bestand ich am 6.2.1970 die ärztliche Prüfung.

Während des klinischen Studiums famulierte ich in der Frauenklinik, der Neurologisch-Psychiatrischen Klinik und der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität Marburg.
Die Arbei zur Erlangung des Doktorgrades begann ich 1967 in der Frauenklinik der Philipps-Universität.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren:

Prof. Dr. Beckmann
Prof. Dr. Berendes
Prof. Dr. Bommer
Prof. Dr. Buchholz
Prof. Dr. Dietrich
Prof. Dr. Dimroth
Prof. Dr. Dölle
Prof. Dr. Drawert
Prof. Dr. Exner
Prof. Dr. Gedigk
Prof. Dr. Hamm
Prof. Dr. Hardewig
Prof. Dr. Hensel
Prof. Dr. Heuser
Prof. Dr. Hildebrandt
Prof. Dr. Hort
Prof. Dr. Jacob
Prof. Dr. Karlson
Prof. Dr. Korb
Prof. Dr. Koransky
Doz. Dr. Kreuz
Prof. Dr. Linneweh
Prof. Dr. Mahr
Prof. Dr. Mann
Prof. Dr. Martini
Prof. Dr. Marx
Prof. Dr. Mattes
Prof. Dr. Marghescu
Prof. Dr. Petry
Prof. Dr. Pots
Prof. Dr. Rodeck
Prof. Dr. Rodenhäuser
Prof. Dr. Rohen
Prof. Dr. Schiff
Prof. Dr. Schleyer
Prof. Dr. Schmid
Prof. Dr. Schirren
Prof. Dr. Schmitz-Moormann
Prof. Dr. Schwaiger
Prof. Dr. Seidel
Doz. Dr. Seidel
Prof. Dr. Siess
Prof. Dr. Straub
Prof. Dr. Streicher
Prof. Dr. Strohmeier
Prof. Dr. Voss
Prof. Dr. Walcher
Prof. Dr. Zilliken

DIFO–DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216